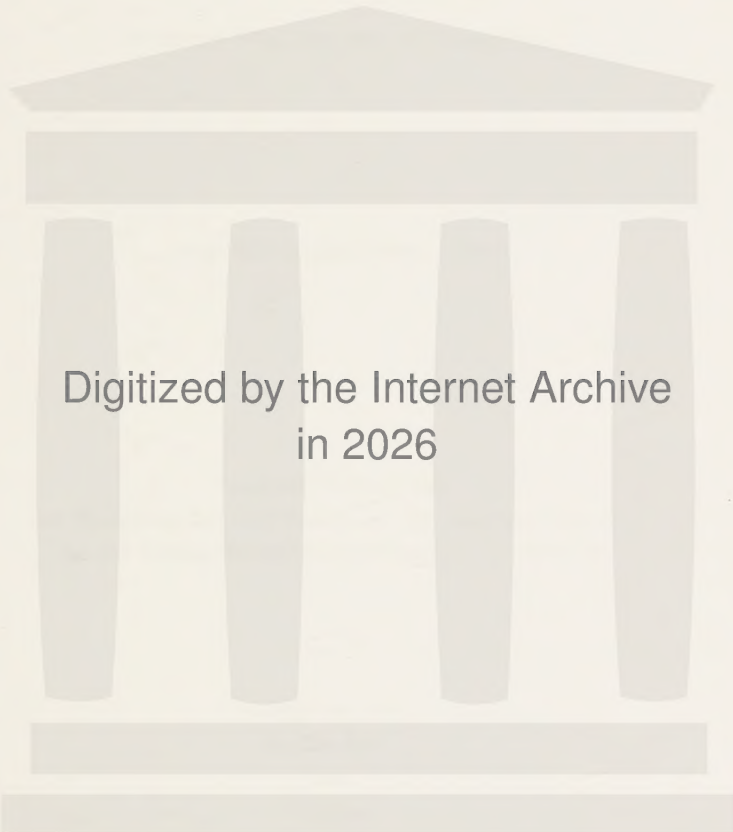


DAS SCHILDDRÜSENMALIGNOM

Martha Kehr

*Liss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik II des Klinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Paumgartner

DAS SCHILDDRÜSENMLIGNOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martha Kehr

aus

Landshut

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. K. Mann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. G. Paumgartner
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.1985

INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

1.	<u>EINLEITUNG</u>	1
2.	<u>KLASSIFIZIERUNG</u>	2
2.1.	Geschichtliche Entwicklung	2
2.2.	Die WHO-Klassifizierung	3
2.3.	Die klinische Klassifizierung	6
3.	<u>PATHOLOGISCHE ANATOMIE DER SCHILDDRÜSENTUMOREN</u>	10
3.1.	Adenom	10
3.2.	Follikuläres Karzinom	10
3.3.	Papilläres Karzinom	11
3.4.	Pflasterzellkarzinom (Plattenepithelkarzinom)	12
3.5.	Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom	12
3.6.	Medulläres Karzinom (C-Zell-Karzinom)	13
3.7.	Fibrosarkom	13
3.8.	Malignes Hämangioendotheliom	13
4.	<u>PROBLEM DER HISTOLOGISCHEN EINTEILUNG</u>	14
4.1.	Allgemeine Malignitätskriterien	14
4.2.	Schwierigkeiten der Abgrenzung des follikulären Karzinoms gegen histologisch ähnliche Strukturen	16
4.3.	Problem der histologischen Abgrenzung des papillären Karzinoms	16
4.4.	Weitere Unsicherheiten der histologischen Einteilung	16
5.	<u>AUSBREITUNG UND METASTASIERUNG MALIGNER SCHILDDRÜSENTUMOREN</u>	17
5.1.	Intrathyreoidale Ausbreitung	17
5.2.	Lokale Infiltration der Umgebung	19
5.3.	Lymphogene Metastasierung	19
5.3.1.	Lymphogene Metastasen	19
5.3.2.	Isolierte Lungen-Metastasen	21
5.4.	Hämatogene Aussaat	21
5.5.	Ausbreitung über das vertebrale Venensystem	21
5.6.	Ausbreitungsmodus der einzelnen histologischen Tumorformen	22

6.	<u>PATHOPHYSIOLOGISCHE BESONDERHEITEN DES SCHILDDRÜSEN-</u> <u>KARZINOMS</u>	25
6.1.	Die Schilddrüsenhormone und ihre Wirkungen	25
6.2.	Die wichtigsten morphologischen Strukturen der Schilddrüse	25
6.3.	Zur Physiologie des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels	26
6.3.1.	Struktur und Synthese von Thyreoglobulin	28
6.3.2.	Thyreoidaler Jodidtransport	28
6.3.3.	Jodidoxidation und Jodination von Thyrosylgruppen	29
6.3.4.	Bildung von Jodthyronin durch Kopplung	30
6.3.5.	Speicherung und Proteolyse von Thyreoglobulin	30
6.3.6.	Sekretion von Schilddrüsenhormonen	30
6.3.7.	Regulation des Jodstoffwechsels durch TSH-Einfluß	30
6.4.	Störungen des Hormonstoffwechsels des Thyreozyten	31
6.4.1.	Pathophysiologische Veränderungen des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels	31
6.4.2.	Störungen der TSH-Stimulation	34
6.4.3.	Störungen der Schilddrüsenperoxidase	36
6.5.	Serum-Thyreoglobulin (S-hTg)	37
6.5.1.	Bestimmung der S-hTg-Konzentration	37
6.5.2.	Mechanismus der Freisetzung von hTg ins Serum	37
6.5.3.	S-hTg-Spiegel bei Gesunden und einigen benignen Schilddrüsenerkrankungen	37
6.5.4.	S-hTg beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom	39
6.5.4.1.	S-hTg-Spiegel beim unbehandelten Karzinom	39
6.5.4.2.	S-hTg-Spiegel nach Therapie	40
6.5.4.3.	Abhängigkeit der S-hTg-Werte von der histologischen Struktur	42
6.5.4.4.	Abhängigkeit der S-hTg-Werte vom Metastasierungsort	43
6.5.4.5.	Abhängigkeit der S-hTg-Werte von der TSH-Stimulation	46
6.5.4.6.	Wertigkeit der S-hTg-Bestimmung im Vergleich zur Ganzkörperszintigraphie	47
6.5.4.7.	Bedeutung des hTg als Tumormarker	49

6.6.	Biochemische Besonderheiten des medullären Schilddrüsenkarzinoms	51
6.6.1.	Pathophysiologie des Calcitoninstoffwechsels	51
6.6.2.	Biochemische Aktivität des C-Zell-Karzinoms	52
6.6.2.1.	Calcitonin	52
6.6.2.1.1.	Vorkommen	52
6.6.2.1.2.	Veränderungen der basalen Calcitoninkonzentration	53
6.6.2.1.3.	Stimulationstests	56
6.6.2.1.4.	Erhöhte Calcitoninspiegel bei anderen Tumoren	63
6.6.2.1.5.	Bedeutung des Calcitonins als Tumormarker	64
6.6.2.2.	Carcinoembryonales Antigen	66
6.6.2.3.	Ektope Hormonbildung	68
6.6.2.4.	Histaminase	70
6.6.2.5.	Somatostatin	71
6.7.	Andere spezifische und unspezifische Tumormarker beim Schilddrüsenkarzinom	73
6.8.	Tumorspezifische Antigene und Antikörper	76
7.	<u>EPIDEMIOLOGIE DER SCHILDDRÜSENALIGNOME</u>	77
7.1.	Häufigkeit der Struma maligna	77
7.2.	Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Tumorformen	84
7.3.	Alters- und Geschlechtsverteilung	89
7.4.	Häufigkeit der einzelnen TNM-Stadien zum Zeitpunkt der Operation	95
7.5.	Änderung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Tumorformen innerhalb der letzten 20 Jahre	97
7.6.	Häufigkeit der Schilddrüsenmalignomformen vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe	99

8.	<u>ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE</u>	101
8.1.	Tierexperimentelle Befunde zur Tumorphagenese	102
8.2.	Schilddrüsenkarzinome nach vorangegangener Röntgenbestrahlung	104
8.3.	Schilddrüsenkarzinome und Radiojod	106
8.4.	Chronischer Jodmangel und endemische Strumen	109
8.5.	Thyreoidektomie und Schilddrüsenkarzinom	112
8.6.	Schilddrüsenkarzinom und Thyreoiditis	113
8.7.	Schilddrüsenkarzinom und andere Schilddrüsenerkrankungen	116
8.8.	Medikation thyreostatischer Substanzen	116
8.9.	Genetische Determination	117
8.10.	Hyperparathyreoidismus und papilläres Schilddrüsenkarzinom	119
8.11.	Ätiologie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms	120
8.12.	Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms	120
8.13.	Weitere pathogenetische Faktoren	122
9.	<u>DIAGNOSTIK DER SCHILDDRÜSENALIGNOME</u>	124
9.1.	Klinische Symptomatik	124
9.1.1.	Das Problem der Solitärknoten	124
9.1.1.1.	Angaben zur Häufigkeit von Schilddrüsenknoten	124
9.1.1.2.	Das Problem der Malignität von kalten Knoten	129
9.1.1.3.	Differentialdiagnostische Alternativen zum Malignom in einem kalten Knoten	132
9.1.2.	Malignomverdächtige Lokalbefunde	133
9.1.3.	Änderung der Schilddrüsenfunktion	138
9.1.4.	Allgemeinsymptome	139
9.1.5.	Fernsymptome	140
9.1.6.	Häufigkeit der einzelnen Symptome	142
9.1.7.	Begleiterkrankungen	144
9.2.	Klinische Besonderheiten des C-Zell-Karzinoms	146

9.3.	Spezielle diagnostische Verfahren	151
9.3.1.	Diagnostik bei Verdacht auf Schilddrüsenmalignom	152
9.3.1.1.	Nuklearmedizinische Untersuchungen	152
9.3.1.1.1.	Szintigraphie mit ^{99m}Tc und Radiojod	152
9.3.1.1.2.	Spezielle szintigraphische Methoden	159
9.3.1.2.	Ultraschall und Computertomographie	161
9.3.1.3.	Feinnadelpunktionszytologie	164
9.3.1.4.	TSH-Suppression	175
9.3.1.5.	Röntgenuntersuchungen	176
9.3.1.6.	Jodstoffwechseldiagnostik und Tumormarker	178
9.3.1.7.	Weitere diagnostische Maßnahmen	179
0.3.1.8.	Untersuchungsprogramm bei der Primärdiagnostik	179
9.3.2.	Intraoperative Diagnostik	181
9.3.3.	Sekundäre postoperative Diagnostik	182
9.3.4.	Nachsorgeuntersuchung beim Schilddrüsenmalignom	187
10.	<u>THERAPIE</u>	191
10.1.	Therapieplan	191
10.2.	Operation	193
10.2.1.	Operationsindikationen	193
10.2.2.	Operatives Vorgehen in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp	196
10.2.3.	Operationskomplikationen	201
10.2.4.	Problematik der Radikalität des operativen Vorgehens	203
10.3.	Strahlentherapie	207
10.3.1.	Radiojodtherapie	207
10.3.1.1.	Indikationen und Ziele	207
10.3.1.2.	Durchführung	209
10.3.1.3.	Nebenwirkungen	212
10.3.1.4.	Ergebnisse der Radiojodtherapie	214
10.3.2.	Externe Strahlentherapie	215
10.3.2.1.	Indikationen der perkutanen Strahlentherapie	215
10.3.2.2.	Technik und Ausführung	218

10.4.	Medikamentöse Behandlung	220
10.4.1.	Hormonbehandlung	220
10.4.2.	Chemotherapie	222
11.	<u>PROGNOSE</u>	227
11.1.	Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Histologie	227
11.2.	Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Alter	233
11.3.	Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Geschlecht	235
11.4.	Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Tumorstadium	236
11.5.	Abhängigkeit der Überlebenszeit von den Therapiemaßnahmen	239
12.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	242
13.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	252

1. EINLEITUNG

Das Schilddrüsenmalignom ist das häufigste Neoplasma innerhalb des endokrinen Systems (188). Dennoch zählt es mit einer Häufigkeit von rund 1 % aller Malignome zu den seltenen Tumoren des Menschen.

Wegen der Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen in Jodmangelgebieten hat es besonders aber in Europa differentialdiagnostisch eine große Bedeutung erlangt. Die Erforschung und Behandlung von Veränderungen der Schilddrüse sind an eine lange Tradition gebunden. Schon vor der Jahrhundertwende haben sich Chirurgen und Pathologen ausführlich mit tumorösen Prozessen in der Schilddrüse auseinandergesetzt, wobei ihr spezielles Interesse den bösartigen Geschwülsten galt.

Ein besonderes Problem stellt die wohl bei wenigen anderen malignen Tumoren vorherrschende histologische Vielfalt dar, mit den zudem bestehenden Schwierigkeiten der differentialdiagnostischen Abgrenzung der einzelnen Tumortypen voneinander. Somit ist es sehr schwierig ältere Studien miteinander zu vergleichen.

Dies wurde erst seit dem Vorliegen einer weltweit einheitlichen histologischen Einteilung der Schilddrüsentumoren (1974) möglich. Seit dieser Zeit liegen nun zahlreiche, kaum noch übersehbare Studien über Epidemiologie, Ätiologie, Häufigkeit, biochemische Besonderheiten, biologisches Verhalten, diagnostische und therapeutische Maßnahmen und Prognose dieses einzigartigen Malignoms vor, deren kritische Zusammenfassung Ziel dieser Arbeit ist.

Die Struma maligna weist im Vergleich zu anderen Neoplasmen einige onkologische Besonderheiten auf. Zum einen ergeben sich aus dem Jodstoffwechsel der Schilddrüse, der teilweise auch bei den Malignomen erhalten ist, diagnostische Ansatzmöglichkeiten. Zum anderen resultiert aus der Fähigkeit vieler dieser Tumoren, radioaktives Jod zu speichern, die Chance einer Vollremission selbst solcher Patienten, bei denen bereits Fernmetastasen vorliegen. Schließlich erfordert dieser Tumor einer endokrinen Drüse sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie die Berücksichtigung endokrinologischer Gesichtspunkte, wie hormonelle Aktivität und Beeinflussung des Verlaufs der Erkrankung durch hormonelle Substitutionsbehandlung (89).

Aus all diesen Eigenschaften ergibt sich eine weitere Besonderheit im biologischen Verhalten einiger Tumorformen, nämlich der altersabhängigen Überlebenszeiten, denn Patienten unter 40 Jahre haben selbst im metastasierten Stadium noch gute Überlebenschancen (40).

Im folgenden soll ein Überblick gegeben werden über dieses so vielfältige Krankheitsbild unter Berücksichtigung der neuesten Erkenntnisse, insbesondere hinsichtlich der biochemischen Zusammenhänge, die für Diagnose, Therapie und Nachsorge einer Struma maligna in neuester Zeit große Bedeutung erlangt haben.

2. KLASSIFIZIERUNG

2.1. Geschichtliche Entwicklung

Wie bei keinem anderen Tumor eines endokrinen Organs ist bei den Tumoren der Schilddrüse das histologische Bild ausschlaggebend für die Prognose. Eine exakte Klassifizierung der Tumortypen stellt damit die Basis jeder onkologischen Therapie dar (120).

Diese Erkenntnis führte dazu, daß bereits in den Anfängen der Schilddrüsenpathologie Versuche unternommen wurden, die Vielfalt der Schilddrüsenmalignome vom histologischen Standpunkt aus in Gruppen und Subgruppen zusammenzufassen. So wurden die ersten Vorschläge zu einer pathomorphologischen Klassifizierung bereits um die Jahrhundertwende von Langhans (1907) und Wegelin (1926) erbracht, gefolgt unter anderem von Walthard (1963, 1969), Hedinger (1969) aus der Schweiz, oder auch von Meissner und Warren (1969) aus den USA.

In jüngerer Zeit bemühte sich vor allem auch die UICC (Lausanne 1968), oder die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (1971) ein einheitliches Klassifizierungsschema anzubieten (120).

Früher durfte man sich mit lokalen Tumorklassifikationen begnügen, wesentlich war nur, daß sich Kliniker und Pathologen einer Region verstanden und Fehlinterpretationen von erhobenen Befunden somit vermieden wurden. Heute jedoch, im Zeitalter weltweiter epidemiologischer Studien und vergleichender Untersuchungen über Behandlungsergebnisse ist eine einheitliche Nomenklatur unerlässlich (80).

2.2. Die WHO-Klassifizierung

Ende 1974 gab die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Genf die "Histologische Klassifizierung der Schilddrüsengeschwülste" heraus, so wie sie in Tabelle 1 dargestellt ist.

Dabei hat die unübersichtliche Mannigfaltigkeit der alten Einteilungen eine wesentliche Vereinfachung erfahren, die nicht nur für den Kliniker wünschenswert ist, sondern für vergleichende Verlaufs- und Therapie-studien unerlässlich ist.

Die neue Nomenklatur hat außerdem den Vorteil die engen Beziehungen zwischen Klinik und Histologie der Malignome zu berücksichtigen, so daß sie sehr stark auf das klinisch-biologische Verhalten der Tumoren ausgerichtet ist, wobei eine klinisch irrelevante Unterscheidung nach Zelltypen nicht mehr erfolgt.

I. Epitheliale Tumoren

A. Gutartige

1. Follikuläres Adenom
2. Andere

B. Maligne

1. Follikuläres Karzinom
2. Papilläres Karzinom
3. Pflasterzellkarzinom
4. Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom
 - a) Spindelzelltyp
 - b) Riesenzelltyp
 - c) Kleinzelliger Typ
5. Medulläres Karzinom

II. Nicht-epitheliale Tumoren

A. Gutartige

B. Maligne

1. Fibrosarkom
2. Andere

III. Verschiedene Tumoren

1. Karzinosarkom
2. Malignes Hämangioendotheliom
3. Maligne Lymphome
4. Teratome

IV. Metastasen

V. Unklassifizierbare Tumoren

VI. Tumorartige Veränderungen

Tab. 1: Histologische Klassifizierung der Schilddrüsengeschwülste
nach der WHO 1974 (80)

Die größte Bedeutung kommt dabei den epithelialen Geschwülsten - Adenome und Karzinome - zu.

Um die Tumoren eindeutig bestimmten Gruppen zuordnen zu können, gab die WHO folgende Richtlinien heraus:

- Follikuläre Adenome schließen alle Untergruppen mit trabekulären, mikrofollikulären oder makrofollikulären Formationen ein (80).
- Als follikuläre Karzinome werden diejenigen malignen Tumoren bezeichnet, die in unterschiedlichen Differenzierungsgraden follikulär aufgebaut sind. Echte papilläre Strukturen verbieten die Diagnose eines follikulären Karzinoms (80).
- Papilläre Karzinome werden alle jene organoiden bzw. differenzierten Adenokarzinome der Schilddrüse genannt, die eindeutige Papillen enthalten, auch wenn der Tumor teilweise oder überwiegend follikulär gebaut ist.
- Die undifferenzierten oder anaplastischen Karzinome können spindenzellig, riesenzellig oder kleinzellig sein. Dabei bestreiten manche Autoren die Existenz der kleinzelligen anaplastischen Tumoren und zählen diese zu den malignen Lymphomen.
- Die medullären Karzinome (Abkömmlinge der C-Zellen) können einige Varianten, die Karzinoiden, Paraganglien oder anaplastischen Karzinomen gleichen, aufweisen.
- Sarkome treten bezüglich ihrer Häufigkeit ganz in den Hintergrund. Gelegentlich wurden Fibrosarkome oder Osteosarkome beschrieben.
- In der Gruppe der verschiedenartigen Tumoren nimmt das maligne Hämangioendotheliom eine Sonderstellung ein. Manche Autoren bestreiten nämlich seine Existenz und rechnen diese Tumoren anaplastischen Karzinomen zu, die in ihrer Struktur eine Gefäßgeschwulst imitieren. Da in der WHO-Kommission keine Einigung darüber erzielt werden konnte, ob es sich um einen mesenchymalen Tumor oder um ein anaplastisches Karzinom handelt, wurde es in die Gruppe der "verschiedenen Tumoren" eingereiht.

Ausgesprochene Raritäten sind ektopisch entstandene Schilddrüsen-malignome in einer Zungengrundstruma, im Verlaufsgebiet des ehemaligen Ductus thyreoglossus, oder in einer retrosternalen Struma. Sie liegen stets in der Medianen, während lateral am Hals festgestellte Knoten immer Lymphknotenmetastasen und entgegen früheren Ansichten nie Primärtumoren in fälschlicherweise "lateral aberriert" genannten Schilddrüsen-gewebe darstellen (115).

Auch Karzinome in einer Struma ovarii wurden beschrieben (75). Zu den Tumoren der Schilddrüse zählen laut WHO-Klassifizierung auch Metastasen extrathyreoidal lokalisierter Primärtumoren. Solche Primärtumoren können sein: maligne Melanome, Mammakarzinome, Lungenkarzinome, Magen-, Pankreas-, Darm-Karzinome, Nierenkarzinome, Lymphome, Cervixkarzinome oder Tumoren des Kopfes und Halses (75).

2.3. Die klinische Klassifizierung

Entscheidend für ein gutes Behandlungsergebnis ist eine frühzeitige Diagnose, die Ort und Ausmaß der Tumorausdehnung festlegen muß. Dazu dienen in erster Linie der lokale Tastbefund, ergänzt durch röntgenologische, szintigraphische, biotisch-zytologische und noch weitere zur Verfügung stehende Untersuchungsmethoden (115).

Diese klinische Einteilung der Schilddrüsenkarzinome ist für die Therapie oft entscheidender als die genaue Zuordnung zu einem bestimmten histologischen Typ (75).

Die Tumorausdehnung ist der internationalen Verständigung und Vereinfachung wegen nach dem TNM-System standardisiert (Tab. 2).

T - Primärtumor

- Tis präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
- T0 kein Primärtumor nachweisbar
- T1 kleiner, solitärer Tumor in einem Lappen, gut verschieblich, mit oder ohne Deformierung der Drüse und ohne Einschränkung der Beweglichkeit
- T2 multiple Knoten in einem Lappen mit oder ohne Deformierung der Drüse und ohne Einschränkung der Beweglichkeit
- T3 bilateraler Tumor mit oder ohne Deformierung der Drüse und ohne Einschränkung der Beweglichkeit oder einzelne Knoten des Isthmus
- T4 Tumor mit Ausdehnung über die Kapsel hinaus

N - Regionale Lymphknoten

- N0 kein Anhalt für regionale Lymphknotenmetastasen
- N1 homolaterale bewegliche regional befallene Lymphknoten
- N2 kontralaterale oder bilaterale bewegliche regional befallene Lymphknoten
- N3 fixierte regionale Lymphknoten

M - Fernmetastasen

- M0 kein Anhalt für Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen nachweisbar

Tab. 2: Das TNM-System (154)

Wird ein Schilddrüsenmalignom operativ entfernt, so wird durch intraoperative Inspektion und postoperative histologische Untersuchung die präoperativ gestellte Diagnose überprüft. Dabei erfolgt die Einteilung wie in Tab. 3 dargestellt (154).

pT - Primärtumor

- pTis präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
- pT0 histologisch kein Tumor nachweisbar
- pT1 einzelner Knoten, 1 cm oder weniger im Durchmesser, ohne Einbruch in die Schilddrüsenkapsel
- pT2 einzelner Knoten, mehr als 1 cm im Durchmesser, ohne Infiltration der Schilddrüsenkapsel
- pT3 multiple Knoten (uni- oder bilateral) und/oder Isthmusknoten ohne Infiltration der Kapsel
- pT4 Tumor mit Durchbruch durch die Schilddrüsenkapsel

pN - Regionale Lymphknoten

Die pN-Kategorien entsprechen den N-Kategorien

pM - Fernmetastasen

Die pM-Kategorien entsprechen den M-Kategorien

Tab. 3: pTNM-postoperative histopathologische Klassifikation (154)

Die Einteilung kann sogar noch stärker vereinfacht werden. Die klinische Stadieneinteilung kennt nur noch vier Kategorien, die einem bestimmten TNM-Stadium entsprechen (siehe Tab. 4).

Klinisches Stadium	TNM-System	Klinisches Bild
I	T0, T1, T2, N0, M0	intrathyreoidaler, gut verschieblicher Tumor
II	T0-T2, N0-N2, M0	intrathyreoidaler, gut verschieblicher Tumor plus vergrößerte, verschiebliche zervikale Lymphknoten
III	T3, N3, M0	fixierter Tumor, regionale fixierte Lymphknoten
IV	M1	Vorliegen von Fernmetastasen

Tab. 4: Vergleich der klinischen Stadieneinteilung mit dem TNM-System (75)

3. PATHOLOGISCHE ANATOMIE DER SCHILDDRÜSENTUMOREN

In diesem Abschnitt soll die pathologische Anatomie der in der WHO-Klassifizierung aufgeführten Schilddrüsentumoren dargelegt werden. Dabei werden makroskopische und histologische Gesichtspunkte behandelt (128, 154, 80).

3.1. Adenom

Bei den Schilddrüsenadenomen handelt es sich um solitäre Knoten, die überall innerhalb der Schilddrüse entstehen können. Oftmals wird dabei das umgebende Schilddrüsengewebe infolge des expansiven Wachstums der Geschwulst komprimiert. Wichtigstes makroskopisches Merkmal ist das Vorhandensein einer umgebenden Kapsel, die nicht von Tumorzellen infiltriert ist. Die Schnittfläche kann regressive Veränderungen, Verkalkungen, Zystenbildungen und Hyalinisierungen aufweisen. Im Bindegewebe kann sich Knochen bilden. Ödeme und Blutungen mit Eisenpigment in den Histiozyten können angetroffen werden. Histologisch bestehen Schilddrüsenadenome aus Zellen, die die reguläre Architektur der Schilddrüse nachahmen. Diese Zellen können unterschiedlich große, kolloidhaltige Follikel bilden. Papilläre Strukturen dürfen in Adenomen nicht vorkommen. Findet man in einer Geschwulst schlankgliedrige Papillen, so muß man sie den papillären Karzinomen zuordnen.

3.2. Follikuläres Karzinom

Follikuläre Karzinome sind scharf gegen die Umgebung abgesetzt, haben aber keine Kapsel. Auf der Schnittfläche sieht man häufig Zeichen der Degeneration mit Hyalinisierungen, rezidivierenden Blutungen und Verkalkungen. Gelegentlich kann man bereits makroskopisch Tumorfunktion und Einbruch des Tumors in Blutgefäße beobachten. In der Mehrzahl der Fälle aber ist das follikuläre Karzinom einem Adenom sehr ähnlich.

Follikuläre Karzinome bestehen aus malignen Follikelepithelien, die die follikuläre Grundstruktur der normalen Schilddrüse nachahmen, und zwar um so mehr, je differenzierter der Tumor ist. Der Tumor stellt Kolloid her. Die malignen Epithelzellen können geringgradige oder deutliche Kernatypien enthalten. Gelegentlich können follikuläre Karzinome auch partiell solide gebaut sein, oder trabekuläre Formationen enthalten.

Zytologisch können zwei Varianten des follikulären Karzinoms unterschieden werden:

a) Klarzellenkarzinom (Hellzelliges Karzinom):

Der Tumor besteht aus sehr hellen Zellen und ist in der Regel als maligne zu betrachten. Wichtig ist dabei die große Ähnlichkeit mit den Metastasen des hypernephroiden Nierenkarzinoms, das bevorzugt in die Schilddrüse metastasiert.

b) Oxyphiles Karzinom (Großzellig-eosinophiles Karzinom):

Das Karzinom besteht aus eosinophil umgewandelten Schilddrüsenzellen, die den Askanazy- und Hürthle-Zellen oder den Onkozyten entsprechen. Die Azidophilie der Tumorzellen wird durch zahlreiche Mitochondrien hervorgerufen. Diese Tumoren liegen an der Grenze der Malignität. Nach mehreren Malignitätskriterien sollte intensiv gesucht werden.

3.3. Papilläres Karzinom

Alle Tumoren mit eindeutigen Papillen werden als papilläre Karzinome bezeichnet. Sie entstehen häufig multifokal, vor allem im Kindesalter. Charakteristisch ist ein fibrovaskuläres, von Epithelzellen besetztes papilläres Gerüst. Die sich teilweise bläschenförmig, dachziegelartig übereinanderlagernden Epithelien fallen meist durch eigenartig helle Kerne, sog. Milchglas- ("ground-glass") Kerne auf. Die Zellkerne zeigen angedeutete Pleomorphie und sind eingedellt. Im Inneren findet sich ein feingranuliertes, gleichmäßig verteiltes Chromatin in einem weitgehend leeren Kern.

Ferner typisch sind konzentrisch geschichtete Kalkkörper, sog. Psammkörper, die in bis zu 40 % der Fälle nachgewiesen werden können und nicht nur im Tumorgewebe, sondern auch im umliegenden Schilddrüsen-gewebe angetroffen werden. Da sie aber auch in anderen Schilddrüsen-veränderungen und -tumoren vorkommen sind sie nicht pathognomonisch.

Plattenepithelmetaplasien werden relativ am häufigsten in papillären Geschwülsten beobachtet. In fast allen Fällen findet man neben papillären Wachstumsformationen auch follikuläre Tumorformen.

3.4. Pflasterzellkarzinom (Plattenepithelkarzinom)

Primäre Plattenepithelkarzinome der Schilddrüse sind extrem selten. Sie können mit und ohne Verhornung auftreten. Meistens handelt es sich hierbei um Plattenepithelmetaplasien oder Metastasen.

3.5. Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom

Diese Tumoren sind groß, entwickeln sich in beiden Schilddrüsenlappen und dringen in die Umgebung vor, indem sie Muskeln, Ösophagus und Trachea infiltrieren. Sie zählen zu den bösartigsten Geschwülsten beim Menschen. Die malignen Zellen weisen erhebliche Kernatypien auf mit Hyperchromasie und atypischen Mitosen. Reste von organoiden Strukturen, wie follikuläre oder papilläre Formationen, sind äußerst selten. Die Tumoren werden entsprechend dem vorherrschenden Zelltyp unterteilt in spindenzellige, riesenzellige und kleinzellige Karzinome.

a) Spindenzelliger Typ:

Diese Form entspricht dem früheren Spindelzellsarkom ohne Zwischensubstanz.

b) Riesenzelliger Typ:

Die Tumorzellen können außerordentlich groß sein und mehrkernige Riesenzellen bilden. Die Kernpleomorphie ist ausgeprägt, Mitosen sind häufig. Besonders bei diesem Typ können sarkomähnliche Formationen gefunden werden.

c) Kleinzelliger Typ:

Der Tumor ist aus kleinen Zellen aufgebaut, die Kernpleomorphie ist verhältnismäßig gering. Die Tumorzellen wachsen in Form großer Zellkomplexe, die von Bindegewebe umfaßt werden.

3.6. Medulläres Karzinom (C-Zell-Karzinom)

Das C-Zell-Karzinom ist ein fester, scharf abgegrenzter Tumor, der in der Regel keine Kapsel besitzt. Das histologische Bild zeigt solide Nester relativ monomorpher, polyedrischer Zellen. Doppelkernigkeit ist häufig, Mitosen sind selten. Im überwiegend reichlich ausgebildeten fibrosklerosierenden Stroma kommen Amyloidablagerungen verschiedener Muster und Ausdehnung vor, die regressive Veränderungen des Tumorgewebes bis zu einer völligen Eliminierung bedingen können. Auch sind Fremdkörperreaktionen auf Amyloidablagerungen nicht selten. Kalkablagerungen im Stroma kommen häufig vor, darunter auch Psammkörper.

3.7. Fibrosarkom

Diese Tumoren bestehen aus Zügen von Spindelzellen, wobei die Tumorzellen einzeln von Kollagenfasern umschlossen und voneinander getrennt werden, im Gegensatz zum spindelzelligen, anaplastischen Karzinom, wo Gruppen von Tumorzellen von Kollagenfasern umgeben werden.

3.8. Malignes Hämangioendotheliom

Es handelt sich hierbei um einen polymorphzelligen, zu Blutungen neigenden Tumor. Die Tumorzellen haben häufig endothelartigen Charakter, sie phagozytieren Erythrozyten. Hämosiderinablagerungen und gefäßartige Wucherungen, durchsetzt von Nekrosen kommen vor.

4. PROBLEM DER HISTOLOGISCHEN EINTEILUNG

4.1. Allgemeine Malignitätskriterien

Die histologische Beurteilung der Dignität und damit die Diagnose und Klassifizierung von Schilddrüsengeschwülsten stellt die Pathologen oft vor große Schwierigkeiten. Ein erstes Problem stellt dabei die Beurteilung der Malignität eines Tumors dar. Allgemein gelten die in Tab. 5 dargestellten Kriterien (75).

- Verlust der normalen follikulären Gewebestruktur
- Vorkommen von echten Papillen
- Fehlen einer Kapsel
- Infiltration des umgebenden Gewebes
- Kapsel- und/oder Gefäßeinbrüche (Blut- und Lymphgefäße)
- Ausgeprägte Zell- und Kernpolymorphie, pathologische Kern-Plasma-Relation, Vergrößerung der Nukleolen, Kernhyperchromasie
- Mitosereichtum und pathologische Mitosefiguren
- Metastasen

Tab. 5: Allgemein geltende Malignitätskriterien

Zieht man also das histologische Bild als Malignitätskriterium heran, so ist das Schilddrüsenmalignom eine abnorme Gewebswucherung einzelner oder aller Bestandteile des Organs, die sich durch Gefäßarrosion, Infiltration in die Umgebung, d.h. Kapseleinbruch, sowie lympho- oder hämatogene Metastasierung auszeichnet. Grundsätzlich brauchen nur ein oder können alle derartigen Kriterien nachweisbar sein. Sie werden in ihrer Wertigkeit gestützt durch gleichzeitige Anhaltspunkte für ein autonomes Wachstum (116).

Als einzig sicheres Kriterium der Malignität gilt das Vorliegen von Nah- und/oder Fernmetastasen. Bei allen anderen Faktoren ist größte Vorsicht geboten, besonders wenn sie allein und nicht in Kombination mit anderen Faktoren vorkommen (75).

Hierzu einige Beispiele:

- Das Schwergewicht der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren stützt sich in der histologischen Beurteilung im wesentlichen auf Kapsel- und Gefäßeinbrüche. Jedoch können auch diese Kriterien nur Indizien der Aggressivität bleiben und niemals das alleinige Kriterium für die Malignität darstellen (60).
Sogenannte "Kapseleinbrüche" müssen mit Vorbehalt behandelt werden, weil sie in Adenomen durch den Wechsel von Parenchymproliferation und narbiger Sklerose vorgetäuscht werden können. Sie können auch bei Entzündung oder Adenomen mit endokriner Überaktivität vorkommen (60).
"Gefäßeinbrüche" können auch vorgetäuscht werden, wenn atypische Adenome oder proliferierende Strumen in Gewebsspalten wachsen, die kaum von Kapillaren zu unterscheiden sind (60).
- Auch Zell- und Kernpolymorphie können nicht als sichere Zeichen der Malignität gewertet werden, da sie auch bei degenerativen Veränderungen, Thyreoiditiden, medikamentösen Einflüssen durch Zytostatika, Bestrahlung und familiären Enzymmangelkrankheiten der Schilddrüse, die zu kompensatorischer Struma führen, vorkommen können.
- Verstärkte Zellproliferation und erhöhte Mitoserate findet man auch bei manchen benignen Adenomen, wobei das Zellbild pleomorph geworden ist und die Follikel in solide, trabekuläre oder klein-alveoläre Strukturen übergegangen sind (60).

Um das Schilddrüsenmalignom trotzdem in einem Frühstadium zu erkennen, ist es also notwendig alle zur Verfügung stehenden Untersuchungsverfahren heranzuziehen. Außerdem veranlassen vornehmlich anamnestisch-klinische Besonderheiten Überlegungen über das eventuell maligne Verhalten eines Schilddrüsentumors und auch seine morphologische Abklärung, so daß die endgültige Definition der Bösartigkeit stets histologische und klinische Kriterien umfaßt (116).

4.2. Schwierigkeiten der Abgrenzung des follikulären Karzinoms gegen histologisch ähnliche Strukturen

Hochdifferenzierte follikuläre Geschwülste, vor allem großzellig eosinophile Karzinome sind manchmal vom histologischen Bild allein nicht zu unterscheiden von normalem Schilddrüsengewebe, einer adenomatösen Hyperplasie oder von Adenomen. Die Malignität ist dann lediglich an der Gefäßinvasion und am infiltrativen Wachstum erkennbar. Besondere Vorsicht ist dabei bei den rein oxyphilen Tumoren geboten. Bei einem hellzelligen Karzinom muß differentialdiagnostisch immer die Metastase eines hypernephroiden Nierenkarzinoms in Erwägung gezogen werden.

4.3. Probleme der histologischen Abgrenzung des papillären Karzinoms

Schwierigkeiten ergeben sich vor allem bei der Abgrenzung gegenüber den follikulären Karzinomen auf Grund der Unsicherheit des Nachweises von echten papillären Strukturen. Diese müssen scharf unterschieden werden von Fixationsartefakten und den sog. "makropapillären Formationen", wie sie in follikulären, besonders großzellig eosinophilen Tumoren, als Reste von eingerissenen Septen, oder in benignen Kolloidstrumen vorkommen.

Die echten Papillen sind meist lang und schmal, die epithelialen Zellen sitzen einer dünnen Bindegewebslamelle einreihig auf. Die makropapillären Strukturen oder Pseudopapillen dagegen bestehen aus breiten Formationen, die in das Lumen ungewöhnlich großer Follikel vorspringen. Typisch sind die im Papillenstroma ausdifferenzierten Follikel.

4.4. Weitere Unsicherheiten der histologischen Einteilung

Anaplastische Karzinome können Schwierigkeiten bereiten bei der Abgrenzung gegenüber anderen Schilddrüsentumoren, wie Hämangioendotheliome, Sarkome, medulläre Karzinome, Metastasen anderer Primärtumoren, maligner Lymphome.

Bei den medullären Karzinomen kann oft der Nachweis von Amyloid die Diagnose sichern. Deshalb sollte beim Verdacht auf ein anaplastisches Karzinom stets eine Kongorot- oder Lendrumfärbung angefertigt werden. Der Nachweis epithelialer Zellverbände dient zur Abgrenzung gegen Sarkome.

Primäre Pflasterzellkarzinome der Schilddrüse sind ausgesprochen selten. Daher muß in Erwägung gezogen werden, daß Pflasterzellverbände in der Schilddrüse auch bei Metastasen, infiltrativ wachsenden Pflasterzellkarzinomen aus der Umgebung oder bei pflasterzelligen Metaplasien anderer primärer Schilddrüsenkarzinome vorkommen. Es soll hier noch darauf hingewiesen werden, daß bei der Lösung von differentialdiagnostischen Problemen bei der histologischen Beurteilung oftmals die elektronenmikroskopische Untersuchung eine große Hilfe ist.

5. AUSBREITUNG UND METASTASIERUNG MALIGNER SCHILDDRÜSEN-TUMOREN

5.1. Intrathyreoidale Ausbreitung

Die Ausbreitungstendenz der Schilddrüsentumoren hängt im wesentlichen von der Histologie ab. Therapeutisch wichtig ist hierbei besonders eine starke Neigung zu intrathyreoidaler Ausbreitung. Bei Untersuchung der gesamten entfernten Schilddrüse zeigen 83 % eine histologisch verifizierte Infiltration in Isthmus, gegenüberliegenden Lappen oder Umgebung und intrathyreoidale Metastasierung. Dabei weisen die einzelnen histologischen Typen, wie Tab. 6 zeigt wesentliche Unterschiede auf (159).

Histologie	Infiltration		intrathyreoidale Metastasierung
	einseitig	beidseitig	
Papilläres Karzinom	42 %	39 %	19 %
Follikuläres Karzinom	67 %	22 %	11 %
Trabekuläres Karzinom	25 %	75 %	-
Solides Karzinom	32 %	64 %	4 %
Entdifferenziertes Karzinom	29 %	68 %	3 %
Gesamt	35 %	58 %	7 %

Tab. 6: Intrathyreoidale Ausbreitungsformen der malignen
Schilddrüsentumoren (159)

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom tritt nur einseitig auf und metastasiert am häufigsten intrathyreoidal. Auch das follikuläre Karzinom beschränkt sich eher auf nur einen Schilddrüsenlappen (159). Anders verhält sich das schon in trabekulären Formationen auftretende Karzinom, das sich lokal überwiegend infiltrativ ausbreitet. Das solide Karzinom wächst relativ rasch und infiltrierte auch bald die andere Schilddrüsen-seite.

Den größten Anteil an infiltrativ wachsenden Tumoren nimmt das entdifferenzierte Schilddrüsenkarzinom ein. Die nur kurze Überlebenszeit und das rasche Wachstum dieses bösartigen Tumors sind begleitet von meist fehlender Radiojodspeicherfähigkeit.

5.2. Lokale Infiltration der Umgebung

Lokale Infiltration findet man in allen Altersgruppen, wobei sie mit steigendem Alter zunimmt. Im Kindesalter dominiert hierbei das papilläre Karzinom. Der Tumor dringt in die benachbarten Strukturen ein, wie zum Beispiel Trachea, Ösophagus, Halsmuskulatur. Eine besondere Tendenz zum infiltrativen Wachstum weist das entdifferenzierte Karzinom auf (150).

5.3. Lymphogene Metastasierung

5.3.1. Lymphknotenmetastasen

Die Ausbreitung in die regionären Lymphknoten beginnt in der Regel in paratrachealen und unteren Lymphknoten der inneren Jugulariskette. Erst später findet man auch einen Befall der oberen Lymphknoten der Jugulariskette und der submandibulären Gruppen. Die bevorzugte Lymphknotenmetastasenlokalisation zeigt Abb. 1.

Die Metastasen entwickeln sich vorwiegend in den zervikalen Lymphknoten, die über lange Zeit der einzige Ort der Metastasierung sein können (150). Die Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen ist sehr hoch und liegt zwischen 70 und 97 % (151).

Dabei findet man sie bevorzugt beim papillären Karzinom, wo diese Form der Metastasierung überwiegt. In über 25 % der papillären Karzinome sind Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Tumordiagnose bereits vorhanden. Oft sind sie das erste Zeichen eines okkulten papillären Schilddrüsenkarzinoms. Man findet sie auch besonders gehäuft bei Patienten unter 40 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (150).

Lymphknotenmetastasen findet man auch, wenn auch wesentlich seltener, beim follikulären und medullären Karzinom. Das entdifferenzierte Karzinom metastasiert bereits besonders früh lymphogen (150).

Auffallend ist das bevorzugte Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit isolierten Lungenmetastasen. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Lungenmetastasen und frei von Knochenmetastasen beträgt nach Untersuchungen von Nemec et al 73,1 % (151), während sie bei Patienten mit Knochenmetastasen eine Häufigkeit von 35 % finden.

Dies weist auf den unterschiedlichen Entstehungsweg von Knochen- und isolierten Lungenmetastasen hin, wie sie in Abschnitt 5.3.2. erläutert wird (151).

Die Lymphknotenmetastasen sind folglich von besonderer diagnostischen Bedeutung. Während die in bis zu 15 % der Fälle zu findenden Lungenmetastasen keinerlei Hinweis auf den Sitz des Primärtumors erlauben, ist es dagegen bei Lymphknotenmetastasen durch Biopsie und histologischer Untersuchungen möglich den Ursprung der Metastasen zu eruieren (151).

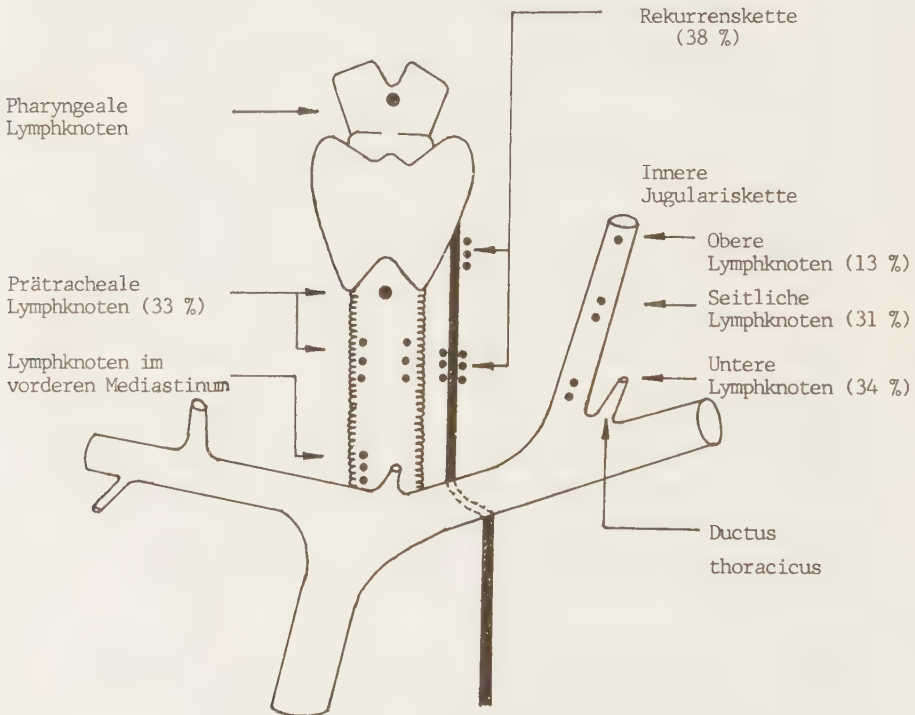


Abb. 1: Lymphknotenmetastasenlokalisation beim Schilddrüsenkarzinom (179)

5.3.2. Isolierte Lungenmetastasen

Die Entstehung von multiplen, kleinen, isolierten Lungenmetastasen erklärt man sich nach neuesten Vorstellungen vorwiegend auf lymphogenem Weg (150). Diese Meinung wird besonders auch dadurch erhärtet, daß man beim isolierten Lungenbefall, ohne Knochenmetastasen, in über 80 % gleichzeitig Lymphknotenmetastasen vorfand.

Der erste Schritt ist dabei die Lymphknotenmetastase. Dann erfolgt der Transport von Tumorzellen auf dem Lymphweg zum Ductus thoracicus, zum venösen System und schließlich zur Lunge. Diesen Metastasierungstyp findet man wiederum bevorzugt bei papillären Karzinomen und Patienten unter 40 Jahren.

5.4. Hämatogene Aussaat

Die Metastasierung über dem systemischen Kreislauf findet man besonders häufig beim follikulären Karzinom und bei Patienten älter als 40 Jahre, aber auch beim medullären Karzinom und besonders früh beim undifferenzierten Karzinom. Auch das papilläre Karzinom kann, wenn auch extrem selten hämatogen metastasieren (150).

Die Metastasen finden sich hauptsächlich in Knochen, Lunge, Gehirn, aber auch Leber und Niere.

Ein typisches Beispiel für die Aussaat durch den systemischen Kreislauf ist das Auftreten von multiplen Knochenmetastasen ohne bevorzugte Lokalisation und der gleichzeitige Lungenbefall, wobei die Lungenherde in diesem Falle im Röntgenbild größer erscheinen als beim Befall über dem Lymphweg.

5.5. Ausbreitung über das vertebrale Venensystem

Isolierte Knochenmetastasen, ohne Auftreten von Lungenmetastasen findet man beim Einbruch in das vertebrale Venensystem. Die Metastasen sind isoliert und bevorzugt in der Schädelkalotte, der Wirbelsäule und in den Rippen lokalisiert. Diese Ausbreitungsform zeigen vor allem das follikuläre Karzinom und Patienten älter als 40 Jahre.

5.6. Ausbreitungsmodus der einzelnen histologischen Tumortypen

Genauere Untersuchungen über die Metastasierungstendenz des Schilddrüsenmalignoms haben gezeigt, daß die Lunge mit 85,1 % der bevorzugte Sitz von Metastasen ist. Ferner sind die regionalen Lymphknoten (zervikal oder supraklavikulär) mit 79,5 % am zweithäufigsten befallen. Danach folgen mit 40,7 % Knochen, dann die Pleura (31,5 %), die Leber (25,9 %), die Nebenniere (24,1 %), Nieren und Pankreas (je 22,2 %), das Herz (18,5 %) und das Gehirn (9,3 %) (siehe Abb. 2), (190).

Die einzelnen histologischen Tumortypen weisen dabei eine unterschiedliche Tendenz zur Metastasierung auf und unterscheiden sich auch in der bevorzugten Lokalisation der Metastasen (siehe Tab. 7 und 8).

Histologischer Tumortyp	Lymphogene Metastasierung	Hämatogene Metastasierung
Follikuläres Karzinom	Regionäre Lymphknotenmetastasen	Knochen, Lunge, Niere
Papilläres Karzinom	Zervikale Lymphknotenmetastasen	Lunge, Knochen, Gehirn
Anaplastisches Karzinom	Regionäre Lymphknotenmetastasen	alle Organe
Medulläres Karzinom	Zervikale und supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen	Lunge, Knochen, Leber, Nebenniere

Tab. 7: Metastasenlokalisierung bei den einzelnen Tumortypen

 bevorzugte Lokalisation

Metastasierungsort Histologischer Tumortyp	Regionale Lymphknoten	Fernmetastasen
Follikuläres Karzinom	12 %	28 %
Papilläres Karzinom	44 %	9 %
Anaplastisches Karzinom	52 %	43 %
Medulläres Karzinom	94 %	39 %

Tab. 8: Häufigkeit der einzelnen Metastasierungsformen bei den verschiedenen histologischen Tumortypen (190)

Das follikuläre Karzinom metastasiert in 28 % der Fälle hämatogen (190), zum Beispiel in Knochen, Lunge, Niere. Eine Aussaat über die Lymphbahnen ist selten. Man findet dabei, daß 12 % der Fälle in die regionalen Lymphknoten metastasieren (154).

Im Gegensatz zum follikulären Karzinom metastasiert das papilläre Karzinom vorwiegend über die Lymphbahnen, und zwar in 44 % der Fälle. Die Metastasen entwickeln sich in den zervikalen Lymphknoten, die über lange Zeit der einzige Ort der Metastasierung sein können.

Das anaplastische Karzinom metastasiert sehr früh, und zwar sowohl lymphogen als auch hämatogen (154). Die Metastasenlokalisierung ist weit verstreut über eine Reihe von Organen, ohne Bevorzugung eines bestimmten Metastasierungsortes. Dabei werden 80 % der Schilddrüsenkarzinommetastasen im Herzen von anaplastischen Karzinomen gestellt (190).

Das medulläre Karzinom metastasiert trotz des langsamen Wachstums bereits sehr früh in die regionären Lymphknoten, wie zum Beispiel zervikale und supraklavikuläre Lymphknoten, und zwar in 94 % der Fälle. Später findet man in 39 % der Fälle auch hämatogene Aussaat in Lunge, Leber, Knochen, Nebennieren und andere Organe (5, 154).

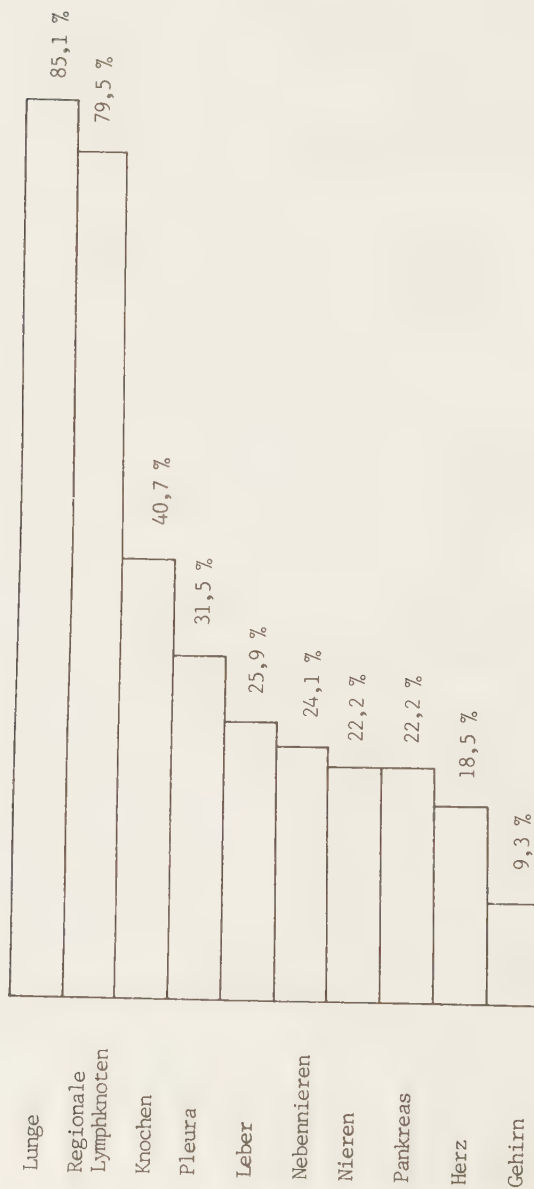


Abb. 2: Verteilung der Metastasen auf die Metastasierungsorte (190)

6. PATHOPHYSIOLOGISCHE BESONDERHEITEN DES SCHILDDRÜSENKARZINOMS

6.1. Die Schilddrüsenhormone und ihre Stoffwechselwirkungen

Die Schilddrüse produziert zweierlei Hormone: Thyroxin bzw. Trijodthyronin und Calcitonin. Das Thyroxin und das in seiner Wirkung noch stärkere Trijodthyronin stimulieren Zellstoffwechsel und Wachstum. Sie führen zu einer Steigerung des Grundumsatzes und zu einer Zunahme der Wärmeproduktion. Von besonderer Bedeutung ist ihre Wirkung auf die Proteinsynthese, den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel.

Klinisch von großer Relevanz ist vor allem die Wirkung auf das Herz und die Fähigkeit der Schilddrüsenhormone die Erfolgsorgane für die Wirkung des Sympathicus zu sensibilisieren. Sie sind außerdem erforderlich für die normale körperliche und geistige Entwicklung, insbesondere für das Längenwachstum der Knochen und die intellektuelle Entwicklung. Calcitonin senkt den Blutkalziumspiegel, indem es direkt am Knochengewebe angreift, und die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen hemmt. Über eine Verminderung der Osteoklastenaktivität kommt es zu einer Verdichtung der Knochenstruktur. An der Niere hemmt Calcitonin die Resorption von Kalzium, Phosphat, Magnesium und Natrium.

Calcitonin wirkt antagonistisch zum Parathormon der Epithelkörperchen. Von besonderer klinischen Bedeutung ist die Tatsache, daß bei einer vermehrten, unkontrollierten Sekretion von Calcitonin, wie dies beim C-Zellkarzinom der Schilddrüse der Fall ist, die Wirkung von Calcitonin auf den Kalziumstoffwechsel völlig durch das Parathormon kompensiert wird und es somit zu keinen Veränderungen des Kalziumspiegels im Serum kommt.

6.2. Die wichtigsten morphologischen Strukturen der Schilddrüse

Die Schilddrüse ist morphologisch ihrer Funktion optimal angepaßt (126). Sie ist eine Follikeldrüse (Stapeldrüse), die ihre Produkte, nämlich das an Thyreoglobulin gebundene Thyroxin bzw. Trijodthyronin, extrazellulär ablagert.

Kleinste morphologische Funktionseinheit ist der Follikel, der sich aus zwei Strukturmerkmalen zusammensetzt (18):

- 1) den Follikelzellen (Thyreozyten), in denen die Synthese und Jodierung des Thyreoglobulins und die Hormonabgabe erfolgen.
- 2) der Follikellichtung, die als gemeinsames Hormonreservoir der Thyreozyten das Kolloid, also die Schilddrüsenhormone in proteingebundener Form, enthält.

Im Bindegewebe zwischen den Follikeln, sowie basal im Verband des Follikel epithels liegen die parafollikulären Zellen oder C-Zellen einzeln oder in Gruppen. Die C-Zellen produzieren Calcitonin.

6.3. Zur Physiologie des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels

Die Schilddrüse ist eine endokrine Drüse, die durch die Sekretion ihrer Hormone wesentlich an der Regulation des Organstoffwechsels beteiligt ist. Die augenfälligste Eigenschaft der Follikel ist ihre Fähigkeit Jod anzuhäufen und eine jodierte Aminosäure mit hormoneller Aktivität, das Thyroxin, ins Blut abzugeben.

Der einzigartige Aufbau der Drüse bewirkt dabei die Existenz von zwei nach entgegengesetzten Seiten orientierten Funktionswegen, nämlich auf der einen Seite die Synthese von Jod-Thyreoglobulin, die von der Basis der Thyreozyten zum apikalen Rand hin verläuft und mit der Abgabe der Speicherform des Hormons in die Follikellichtung endet und auf der anderen Seite die Sekretion des Schilddrüsenhormons, die in entgegengesetzter Richtung verläuft.

Die einzelnen Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese sind dabei:

- 1) Synthese von Thyreoglobulin
- 2) Thyreoidaler Jodidtransport
- 3) Jodidoxidation und Jodination von Tyrosylgruppen
- 4) Bildung von Jodthyronin durch Kopplung
- 5) Speicherung und Proteolyse von Thyreoglobulin
- 6) Sekretion von Schilddrüsenhormon

Abb. 3 zeigt eine schematische Darstellung der Hormonbiosynthese

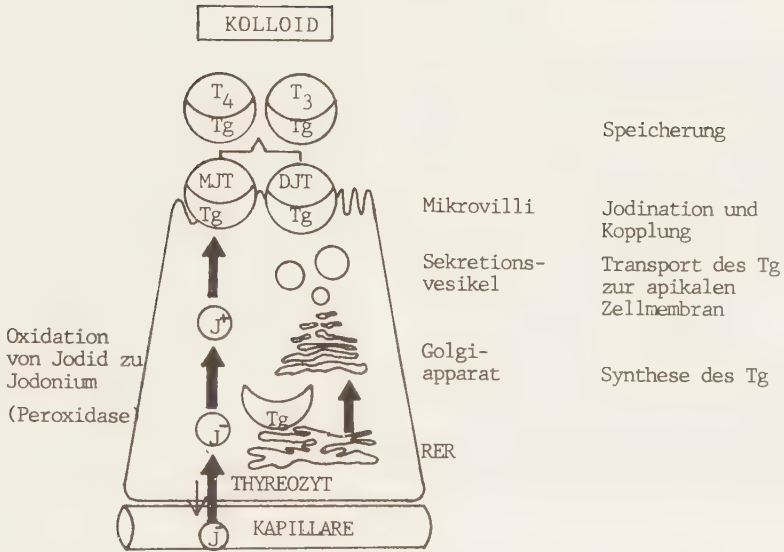


Abb. 3a

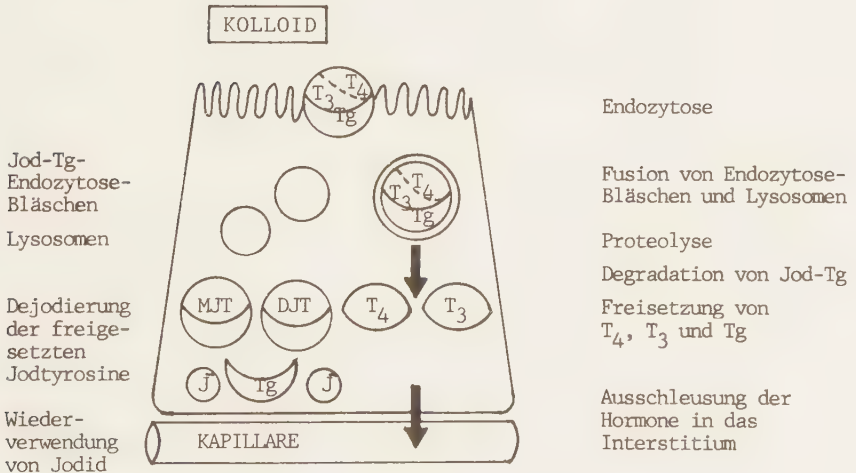


Abb. 3b

Abb. 3: Schema der Hormonsynthese

a) Synthese von Jod-Thyreoglobulin

b) Lysosomale Degradation des Thyreoglobulins mit Hormoninkretion

RER = rauhes endoplasmatisches Retikulum;

Tg = Thyreoglobulin

MJT = Monojodtyrosin, DJT = Dijodtyrosin

6.3.1. Struktur und Synthese von Thyreoglobulin

Thyreoglobulin (Tg) ist ein hochmolekulares, globuläres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 660000 Dalton und einer Sedimentationskonstante von 19 S (82). Es macht normalerweise 75 % des Gesamtprotein-gehaltes der Schilddrüse aus und stellt eine Vorstufe und Speicherform der Schilddrüsenhormone dar.

Die Synthese verläuft von der Basis des Thyreozyten zum apikalen Ende und ist an die Polyribosomen des rauen endoplasmatischen Reticulums und an die Strukturen des Golgi-Apparates gebunden. Hier entsteht ein jodfreies Thyreoglobulin, das in Transportvesikeln zur apikalen Zellmembran transportiert wird. Da erfolgt die Jodierung seiner Tyrosylradikale. Dieser Schritt wird durch ein Enzym, eine Peroxidase, katalysiert, die ebenfalls in den mit Thyreoglobulin gefüllten Vesikeln enthalten ist.

Der Tyrosingehalt des Thyreoglobulinmoleküls beträgt etwa 2 % (82).

Der Gesamtjodgehalt des jodierten Thyreoglobulinmoleküls schwankt nach den Bedingungen des Jodangebots zwischen 0,2 und 1 % (82).

Das so entstandene Thyreoglobulin wird durch Fusion von exozytischen Vesikeln mit der apikalen Zellmembran in das Follikellumen abgegeben.

6.3.2. Thyreoidaler Jodidtransport

Die Schilddrüse besitzt die Fähigkeit, über spezifische Mechanismen Jodid aus dem Blut zu akkumulieren. Sie ist damit in der Lage auch bei sehr unterschiedlichem Jodangebot, d.h. bei hohen und niedrigen Plasmajodidkonzentrationen genügend Hormone zu synthetisieren (82). Von den etwa 30 mg Jod im menschlichen Körper sind ungefähr 10-15 mg in der Schilddrüse gespeichert (127). Die tägliche Aufnahme von Jodid mit Trinkwasser und Nahrung sollte im Optimalfall 100-200 µg betragen. Davon werden ungefähr zwei Drittel über die Nieren wieder ausgeschieden. Das verbleibende Drittel wird von der Schilddrüse aufgenommen. Der Jodidgehalt im Plasma ist 10-100 mal geringer als der in der Schilddrüse. Das bedeutet, daß die Jodidaufnahme einen energieabhängigen aktiven Prozeß darstellt. Der Transport erfolgt gegen einen elektrochemischen Gradienten und wird offenbar durch einen Carrier mediert.

Das Jodidangebot der Schilddrüse ist bestimmend für die Geschwindigkeit der Hormonbiosynthese. Daher kommt der Aufnahme von Jodid aus dem Blut eine wichtige Steuerfunktion für die Hormonbiosynthese zu.

6.3.3. Jodidoxidation und Jodination von Tyrosylgruppen

Es gilt als sicher, daß das aus dem Blut aufgenommene Jodid für die Jodination von Proteinen nicht genügend effektiv ist. Es muß erst in den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel zu einer aktiveren Form oxydiert werden (82). Man neigt heute zu der Ansicht, daß die Oxidation bis auf die Stufe eines vermutlich enzymgebundenen Jodoniums erfolgt (127). Dieser Vorgang wird durch ein Enzym, eine Jodid-Peroxidase katalysiert. Von den bekannten biologischen Oxidationsmitteln sind nur O_2 und H_2O_2 potent genug, um Jodid zu oxidieren. Zur Jodination muß also in der Schilddrüse zunächst H_2O_2 gebildet werden. Unter den vier bisher identifizierten Mechanismen zur Bildung von H_2O_2 soll an dieser Stelle nur der Monoaminoxidasemechanismus erwähnt werden, ein Mechanismus der Oxidation von Aminen durch eine thyreoidale Monoaminoxidase aus Mitochondrien und Mikrosomen. Monoaminoxidase-Inhibitoren hemmen somit die Jodid-Inkorporation in Proteine und vermindern die Bildung von Jod-Thyreoglobulin.

Kommt das Thyreoglobulin mit seinen Tyrosylresten in Kontakt mit dem aktivierten (oxydierten) Jod, so wie es am apikalen Rand der Thyreozyten, beim Übertritt in das Kolloid, der Fall ist, so erfolgt die Jodination und es entstehen dabei die Hormonvorstufen Mono- und Dijodtyrosin. Dieser Schritt wird, wie bereits an anderer Stelle dargestellt, auch von einer Peroxidase katalysiert.

Entsprechend seinen Funktionen findet sich die Peroxidase an der Kernmembran, am rauen endoplasmatischen Retikulum, am Golgi-Apparat, an den Vesikeln und an der apikalen Zelloberfläche. Dies entspricht der intrazellulären Verteilung eines für den Export bestimmten Proteins. In der Tat wird es zusammen mit dem neusynthetisierten Thyreoglobulin durch Fusion von exozytischen Vesikeln an die Oberfläche der apikalen Zellmembran transportiert, wo an den Mikrovilli die Jodination erfolgt.

6.3.4. Bildung von Jodthyroninen durch Kopplung

Nach adäquater Jodination von humanem Thyreoglobulin erfolgt unter Katalyse der Peroxydase die Kopplung. Das am Thyreoglobulin gebundene Tetrajodthyronin, das Thyroxin (T_4) entsteht durch die Kopplungsreaktion von zwei Dijodtyrosinen. Die Verknüpfung von Monojodtyrosin und Dijodtyrosin führt zum Trijodthyronin (T_3). Die Bildung von Thyreoglobulin-gebundenem T_4 und T_3 sind genauso wie die Jodierung von Tyrosylresten an ein strukturell intaktes Thyreoglobulin gebunden (127).

6.3.5. Speicherung und Proteolyse von Thyreoglobulin

Nach der Jodierung wird Thyreoglobulin mit den anhaftenden T_3 - und T_4 -Resten von den Follikelzellen der Schilddrüse in das Follikellumen sezerniert und auf diese Weise Schilddrüsenhormone gespeichert. Soll aus der Schilddrüse T_4 oder T_3 ins Blut abgegeben werden, so muß das extrazellulär gespeicherte, jodierte Thyreoglobulin durch Endozytose am Mikrovillisaum des Thyreozyten wieder aufgenommen werden. Die Endozytosebläschen vereinigen sich intrazellulär mit den Lysosomen, die die zur Abspaltung der Schilddrüsenhormone vom Thyreoglobulin notwendigen Proteasen enthalten (26).

6.3.6. Sekretion von Schilddrüsenhormonen

Die Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin, kleine Mengen reverse T_3 , Thyreoglobulinfragmente und noch nicht degradiertes Thyreoglobulin werden über einen noch nicht bekannten Ausschleusungsmechanismus in die Blut- und Lymphkapillaren sezerniert (26).

6.3.7. Regulation des Jodstoffwechsels durch TSH-Einfluß

Die oben beschriebenen biochemischen Vorgänge bedürfen einer exakten Steuerung, die überwiegend durch das hypophysäre Hormon TSH erfolgt (26). TSH bindet an einen oder mehrere TSH-Rezeptoren und stimuliert einen oder mehrere Adenylzyklasesysteme. Ein cAMP - "second messenger" - Schema ist für viele intrazelluläre TSH-Effekte verantwortlich, ohne daß TSH die Zellmembran passieren muß (83).

Es ist unklar, ob verschiedene Rezeptoren und Adenylzyklasesysteme jeweils spezifisch einen TSH-Effekt vermitteln oder ob ein einziger Rezeptor-Adenylzyklase-Mechanismus in einer Art Kaskade die verschiedenen Antworten auslöst. Bei diesen Wirkungen in der Zelle handelt es sich um folgende: (83)

- 1) Stimulation von Kolloidendozytose
- 2) Bereitstellung von H_2O_2
- 3) Steigerung der Phospholipidsynthese zur Regeneration der Membransubstanz
- 4) Verringerung des negativen Membranpotentials an der Basalmembran als Erleichterung des Jodidtransports
- 5) Stimulation der Thyreoglobulinsynthese auf der Ebene der Transkription und der Translation und des Thyreoglobulintransportes ins Follikellumen.

Bezogen auf die einzelnen Schritte der Hormonbiosynthese stimuliert TSH im wesentlichen zwei Vorgänge in der Schilddrüse. Mittel- und langfristig, d.h. nach Stunden bis Tagen, stimuliert TSH die Jodidaufnahme durch die Jodidpumpe.

Kurzfristig, d.h. innerhalb von Minuten stimuliert TSH die Endozytose von Kolloid, also die Hormonsekretion.

TSH stimuliert aber auch alle anderen Schritte der Hormonbiosynthese, also die Jodoxidation, die Jodination von Thyreoglobulin, die Thyreoglobulinsynthese.

6.4. Störungen des Hormonstoffwechsels des Thyreozyten

6.4.1. Pathophysiologische Veränderungen des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels

Eine Besonderheit der Tumoren von endokrinen Drüsen besteht darin, daß sie die Funktion des jeweiligen Organs beibehalten können. Bei der Schilddrüse ist dies an das Vorhandensein von Follikeln gebunden. Damit können differenzierte Schilddrüsenkarzinome, d.h. Karzinome, die sich vom Thyreozyten ableiten, die Fähigkeit zur Schilddrüsenhormonbiosynthese besitzen.

Umgekehrt sind aber nicht alle Follikel-bildenden Karzinome der Schilddrüse zur Bildung von Schilddrüsenhormon befähigt (51).

Das wichtigste pathophysiologische Merkmal des Schilddrüsenkarzinoms gegenüber dem normalen Gewebe ist die herabgesetzte Hormonsyntheserate des entarteten Gewebes, so daß es bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom trotz der ständig zunehmenden Menge an potentiell hormonproduzierendem Gewebe nur in äußerst seltenen Fällen zur Ausprägung einer Hyperthyreose kommt.

Pathologische Veränderungen können jeden Schritt der Hormonsynthese betreffen. Sicher erwiesen ist, daß bei Schilddrüsentumoren bereits der erste Schritt, nämlich die Jodidaufnahme und die Jodspeicherfähigkeit mehr oder minder stark reduziert sind, was auch zum Bild des szintigraphisch "kalten Knotens" führt (97). Während nämlich die normale Schilddrüse bis zu 1,5 % einer Tracer-Dosis Radiojod pro Gramm Gewebe akkumulieren kann, ist das Karzinomgewebe lediglich zur Speicherung von 0,1 - 0,5 % pro Gramm Tumorgewebe befähigt (168). Somit liegen die Werte für die Jodidkonzentration im normalen Schilddrüsengewebe zwischen 0,02 und 3,12 mg/g Gewebe mit einem Mittelwert von $1,03 \pm 0,67$ mg/g, während bei 76 % der Tumoren Jodid nicht nachweisbar ist, bzw. unter 0,02 mg/g liegt (182).

Verbunden mit der erniedrigten Jodspeicherkapazität ist auch ein erniedrigter Jodinationsgrad des Thyreoglobulins (97). Weder die Jodspeicherung, noch die Jodierung des Thyreoglobulins können dabei im Gegensatz zum normalen Gewebe wesentlich durch TSH stimuliert werden (52). Als nächster Schritt des Hormonstoffwechsels ist die Endozytose von jodiertem Thyreoglobulin in rund 25-60 % der Schilddrüsenkarzinome vermindert. Dieser Vorgang ist, wie alle anderen Schritte des Hormonstoffwechsels in der normalen Schilddrüse, nicht aber beim Schilddrüsenkarzinom, durch TSH stimulierbar. Es wird angenommen, daß beim Schilddrüsenkarzinom ein Defekt bei der Stimulation der Endozytose durch das cAMP-System vorliegt.

Die Aktivität der das jodierte Thyreoglobulin spaltenden Proteasen ist bis auf das 3-10fache erhöht (10). Diese Aktivität erhöht sich beträchtlich bei TSH-Stimulation, eine Beobachtung, die man im normalen Gewebe nicht machen kann. Es handelt sich wahrscheinlich um das Vorliegen eines abnormen Enzyms. Auf diese Weise kann der auf das Karzinomwachstum womöglich stimulierende Effekt des TSH erklärt werden (10). Um die Diskrepanz zwischen erhöhter Aktivität der Proteasen und erniedrigter Hormonsekretionsrate zu klären, muß noch darauf hingewiesen werden, daß die Phagolysosomen im Karzinomgewebe strukturell verändert und größer als im normalen Gewebe sind.

Die Hydrolyseprodukte verbleiben somit in den Lysosomen anstatt sezerniert zu werden (97).

Es zeigt sich also, daß Schilddrüsenkarzinome keineswegs immer funktionslos sein müssen, sondern durchaus zur Synthese von Hormonen fähig sein können. Diese Hormone finden sich aber im Gegensatz zum normalen Schilddrüsengewebe in erster Linie intrazytoplasmatisch, was darauf hinweist, daß der Mechanismus der Hormonfreisetzung gestört sein muß (112). Eine Zusammenstellung der pathologischen Veränderungen der einzelnen Abschnitte der Hormonsynthese gibt Tab. 9.

Dabei zeigt sich, daß die verminderte Hormonsekretion im wesentlichen zwei Ursachen hat:

- 1) Verminderung der Hormonsynthese,
- 2) Verbleib der Hydrolyseprodukte in den pathologisch veränderten Lysosomen.

Auf diese Weise finden sich im peripheren Blut selten nachweisbare Werte von T_3 oder T_4 . Schlumberger et al (182) fanden, daß nach Absetzen der Hormonsubstitution der Hormonsubstitutionstherapie T_3 lediglich in 16 % der Fälle und T_4 nur in 5 % der 19 untersuchten Patienten nachweisbar wurde (182).

Diese T_3 - oder T_4 -Produktion ist dabei TSH-abhängig, da die Hormone erst nachweisbar werden, wenn das TSH hohe Werte annimmt. Allerdings entspricht die Menge der Hormonproduktion keineswegs der Masse des Tumorgewebes und der Höhe der TSH-Stimulation (182).

Abschnitt der Hormonsynthese	Veränderung ↓ = Reduktion ↑ = Steigerung	Wirkung auf den intrathyreoidalen Hormonstoffwechsel
Jodidaufnahme	↓	Verminderung der
Jodination	↓	Hormonsynthese
Endozytose	↓	Verminderung der Hormonsekretion
Hydrolyse	↑	Retention der Hydrolyseprodukte
Sekretion	↓	in den Lysosomen Verminderung der Hormonsekretion

Tab. 9: Pathologische Veränderungen des intrathyreoidalen Hormonstoffwechsels beim Schilddrüsenkarzinom

6.4.2. Störungen der TSH-Stimulation

Klinische Beobachtungen der Tumorregression nach TSH-Suppressio-
ntherapie oder der Stimulation der Jodidaufnahme in manchen Tumoren
unter erhöhten Spiegeln von zirkulierendem TSH haben gezeigt, daß
manche Schilddrüsenkarzinome die Fähigkeit besitzen auf erhöhte
Spiegel von TSH zu antworten. Andere Tumoren wiederum zeigen keine
Reaktion auf TSH.

Es ist bekannt, daß die Wirkung von TSH an eine Reihe von einzelnen
Vorgängen gebunden ist. Veränderungen der Fähigkeit auf TSH zu
antworten, können unabhängig voneinander in jedem der einzelnen
Schritte vorkommen.

Der erste ist dabei die TSH-Bindung an spezifische Rezeptoren der
Schilddrüsenmembran und die darauffolgende Stimulierung des
Adenylatcyclase-cAMP-Systems (33).

Untersuchungen von Takahashi et al (198) und Ichikawa et al (104) haben zwei Arten von TSH-Rezeptoren an der normalen Schilddrüsenmembran nachgewiesen und zwar Rezeptoren mit hoher Affinität und niedriger Kapazität (Dissoziationskonstante $0,015 - 0,016 \times 10^{-9}$ M) in einer Konzentration von $1,05 - 9,30$ pmol/mg Protein und Rezeptoren von niedriger Affinität und hoher Kapazität (Dissoziationskonstante $1,2 - 2,4 \times 10^{-9}$ M) mit einer Konzentration von $35,9 - 213$ pmol/mg Protein.

In Schilddrüsenkarzinomen fand man dieselben zwei Typen von Rezeptoren, mit denselben Dissoziationskonstanten, wie im normalen Schilddrüsen-gewebe. Lediglich die Anzahl der Bindungsorte war bei beiden Rezeptoren-typen erniedrigt, bedingt durch eine Abnahme der Anzahl der Rezeptoren (198). Was das Adenylatcyclase-cAMP-System betrifft, finden sich in der Literatur weit divergierende Angaben. Nach Field et al (52) unterscheidet sich die mittlere basale Adenylatcyclase-Aktivität beim Schilddrüsenkarzinom nicht vom normalen Schilddrüsen-gewebe. Während sie aber durch TSH im normalen Gewebe stark erhöht wird ergibt sich beim Schilddrüsenkarzinom durch TSH-Einfluß keine Änderung (52). Für die cAMP-Spiegel gibt es in der Literatur Angaben über im Vergleich zur normalen Schilddrüse erniedrigte Werte (207), unveränderte Werte (52), oder stark erhöhte Werte (202).

Die Antwort des cAMP-Systems auf die TSH-Stimulation ist individuell verschieden. Sie kann fehlen, vermindert, normal oder gesteigert sein (52). Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem histologischen Karzinomtyp und den Membranveränderungen lassen einen Zusammenhang vermuten zwischen der TSH-Antwort und dem Differenzierungsgrad des Tumors. Jedoch läßt sich kein allgemein gültiges Muster herausfinden nachdem bestimmte histologische Karzinomtypen mit bestimmten Membran-abnormitäten einhergehen (33). Auch die Adenylatcyclase-Aktivität ist keineswegs abhängig vom Malignitätsgrad des Tumors (202). Trotzdem läßt sich feststellen, daß hochdifferenzierte follikuläre Karzinome in den meisten Fällen Charakteristika aufweisen, wie man sie im normalen Schilddrüsen-gewebe findet (33). Mäßig differenzierte follikuläre Karzinome und papilläre Karzinome zeigen mehr oder weniger veränderte TSH-Bindung mit intakten TSH-Rezeptoren (202) und einer mehr oder weniger veränderten Stimulation des Adenylatcyclase-Systems.

Beim medullären Karzinom findet man nur wenige oder keine TSH-spezifische Rezeptoren und ein Fehlen der TSH-sensitiven Adenylatcyclase (33).

Undifferenzierte Karzinome weisen einen totalen Verlust der TSH-Bindung und TSH-Stimulation auf (33).

Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Beobachtungen überein, daß besonders hochdifferenzierte, aber auch mäßig differenzierte follikuläre Karzinome und papilläre Karzinome gut auf eine Hormonsubstitutionstherapie ansprechen (104), während medulläre und undifferenzierte Karzinome einer Hormontherapie weitgehend unzugänglich sind (202).

6.4.3. Störungen der Schilddrüsenperoxidase

Die Schilddrüsenperoxidase (thyroid peroxidase - TPO) ist ein membrangebundenes Enzym, das eine Schlüsselrolle in der Biosynthese der Schilddrüsenhormone spielt, nämlich aufgrund seiner Katalysatoreigenschaften auf den verschiedenen Stufen der Hormonsynthese (148).

Untersuchungen über die Aktivität der TPO in Schilddrüsenkarzinomen haben bis jetzt keine befriedigenden Ergebnisse erbracht. Die Angaben gehen von stark erniedrigten, über normale bis hin zu stark erhöhten Werten für die TPO-Aktivität im malignen Schilddrüsen Gewebe (148).

Möglicherweise hängt die Aktivität der TPO auch vom Differenzierungsgrad des Tumors ab (207). Jedenfalls ist entsprechend dem gegenwärtigen Stand des Wissens die Messung der TPO-Aktivität im Gewebe nicht von diagnostischem Wert für die Charakterisierung der pathologischen Veränderungen der Schilddrüse.

Nach Untersuchungen von Neary et al (148) weist die TPO bei Schilddrüsenkarzinomen abnormale hydrophobe Eigenschaften auf. Während die TPO bei normalen Schilddrüsen Gewebe mit Hilfe eines anionischen Detergens - die Untersucher verwendeten Triton-X-100 - aus der Membran herausgelöst werden kann, ist die Herauslösung der TPO aus der mikrosomalen Membran von malignem Schilddrüsen Gewebe nicht möglich.

Dies bedeutet eine ungewöhnlich starke hydrophobe Wechselwirkung zwischen TPO und Membran, so daß die TPO fest in die Membran verankert ist.

Der Unterschied in der Herauslösbarkeit der TPO aus Membranen von benignen und malignen Veränderungen eröffnet möglicherweise neue Wege in der Differentialdiagnose zwischen benignen und malignen Prozessen, wenn beispielsweise eine sichere Diagnose nicht durch eine histologische Untersuchung oder anderen Methoden gestellt werden kann.

Derzeit laufende Untersuchungen zielen darauf ab, diese Eigenschaften auch an kleinen Gewebeproben, wie sie bei der Feinnadelpunktion gewonnen werden, nutzbar zu machen (148).

6.5. Serum-Thyreoglobulin (S-hTg)

6.5.1. Bestimmung der S-hTg-Konzentration

In den letzten Jahren gilt als Methode der Wahl bei der Bestimmung der hTg-Konzentration im Serum ein Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay. Diese Technik führt jedoch zu falschen Meßwerten bei gleichzeitigem Vorliegen von hTg-Antikörpern. Daher müssen von dieser Untersuchung Seren mit hTg-Autoantikörpern ausgeschlossen werden.

Für diese Bestimmung hat sich der Hämagglutinationstest nach Boyden durchgesetzt. Größere Untersuchungen haben gezeigt, daß etwa 10 % der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom hTg-Antikörper besitzen und daher hTg nicht bestimmt werden kann. Aus der Interferenz mit den Autoantikörpern ergeben sich falsch negative Werte für hTg im RIA (107).

6.5.2. Mechanismus der Freisetzung von hTg ins Serum

Gegenwärtig nimmt man an, daß die Freisetzung von hTg durch den Einbruch des malignen Tumors in normales Schilddrüsengewebe erfolgt. Diese Hypothese wird vor allem durch die Beobachtung gestützt, daß erhöhte hTg-Werte auch beim Einbruch benachbarter Tumoren, zum Beispiel vom Larynx ausgehend in normales Schilddrüsengewebe gemessen werden. Aber auch andere Mechanismen zur Freisetzung von hTg werden diskutiert (93).

6.5.3. S-hTg-Spiegel bei Gesunden und einigen benignen Schilddrüsenerkrankungen

Messungen des S-hTg-Spiegels mit dem in Kapitel 6.5.1. genannten RIA sehr hoher Sensitivität - untere Nachweisgrenze um 1 ng/ml - haben bei 86 % der gesunden Bevölkerung nachweisbare hTg-Werte im Serum ergeben (155). Der Mittelwert liegt bei etwa 9,5 ng/ml (62), die obere Grenze bei 27 ng/ml. Dabei ist das hTg bei 81 % der Männer und bei 92 % der Frauen zu finden. Der Mittelwert ist bei Frauen mit 10,9 ng/ml geringfügig, aber signifikant höher als bei Männern mit 6,8 ng/ml. Es besteht keine Korrelation mit dem Alter.

Nachweisbare Spiegel finden sich bei 92 % der Schwangeren kurz vor der Entbindung. Hier liegen die Werte mit einem Mittel von 25,7 ng/ml signifikant höher als bei Nichtschwangeren. Dies ist wahrscheinlich auf die erhöhte Aktivität der Schilddrüse während der Schwangerschaft zurückzuführen.

Auch bei Neugeborenen finden sich häufiger nachweisbare hTg-Spiegel als bei der Normalbevölkerung (204). Da das hTg die Plazentarschranke nicht überschreiten kann, wird das hTg von der Schilddrüse des Kindes gebildet, bedingt durch eine erhöhte TSH-Aktivität der Hypophyse oder durch die Unreife der fötalen Schilddrüse.

Unterschiedlich stark erhöhte hTg-Werte findet man auch bei verschiedenen gutartigen Veränderungen der Schilddrüse. So fanden Pacini et al (155) bei der subakuten Thyreoiditis Werte, die in der aktiven Phase des Krankheitsprozesses 300 ng/ml überschreiten können, was auf die Schädigung des Schilddrüsengewebes durch den Entzündungsprozeß zurückzuführen ist.

Bei der toxischen Struma diffusa können die Werte bei unbehandeltem Zustand 400 ng/ml und mehr erreichen, während sie unter thyreostatischen Medikation mit 300 ng/ml etwas niedriger liegen.

Die Serumspiegel für das toxische Adenom und die euthyreote Struma liegen mit 129 ng/ml bzw. 61,4 ng/ml (62) deutlich tiefer.

Dabei muß berücksichtigt werden, daß die hTg-Freisetzung aus der Schilddrüse unter anderem im wesentlichen TSH-abhängig ist. Dies zeigt sich in den niedrigeren Werten bei normaler S-hTg-Konzentration oder bei suppressiver Therapie mit Schilddrüsenhormonen.

Neben den oben erwähnten Erkrankungen der Schilddrüse führen auch alle exogenen Prozesse, welche das Schilddrüsengewebe schädigen, zu einer Erhöhung des S-hTg-Spiegels, so zum Beispiel Operationen an der Schilddrüse, oder besonders die Radiojodtherapie mit ^{131}J , mit einer üblichen Dosis von rund 8 mCi. Dies führt zu einer vorübergehenden Erhöhung der S-hTg-Werte während der ersten 3 Tage nach der Therapie, die sich aber innerhalb einer Woche wieder normalisiert.

Geringe Dosen von radioaktiv markiertem ^{131}J in Höhe von 17 - 21 μCi , wie sie für diagnostische Zwecke im Rahmen der Szintigraphie Anwendung finden, verursachen keine Änderung der S-hTg-Spiegel (204).

Dagegen zeigten in der Untersuchungsgruppe von Pacini et al (155) einige Patienten mit Malignomen, die nicht von der Schilddrüse ausgingen, zum Beispiel Prostatakarzinom, Lungenkarzinom, Lymphosarkom, ebenfalls leicht erhöhte Werte um 21,7 ng/ml.

6.5.4. S-hTg beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom

6.5.4.1. S-hTg-Spiegel beim unbehandelten Karzinom

Messungen an Patienten mit unbehandeltem Schilddrüsenkarzinom haben ergeben, daß bei etwa 92 % der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom erhöhte Spiegel von S-hTg gefunden wurden (155). Die Konzentrationen bewegten sich im Untersuchungsgut von van Herle et al zwischen 22 und 445 ng/ml (93). Es besteht kein Unterschied in der Höhe der S-hTg-Spiegel zwischen follikulären und papillären Karzinomen. Patienten mit Metastasen haben allerdings höhere Werte - Mittelwert bei 136 ng/ml - als Patienten ohne Metastasen - Mittelwert bei 49 ng/ml (155).

Beim undifferenzierten Karzinom bewegen sich die Werte im Normalbereich ($10,0 \pm 2,9$ ng/ml) genauso wie beim medullären Karzinom (1,4 ng/ml) (155). Die Konzentrationen für das S-hTg liegen also zwischen niedrig-normalen und sehr stark erhöhten Werten. Diese Konzentrationen erlauben demnach keine Abgrenzung der Schilddrüsenkarzinome gegenüber Gesunden oder Patienten mit anderen gutartigen Schilddrüsenerkrankungen (62). Deshalb kann dieser Test in seiner gegenwärtigen Form nicht als spezifisch für die Entdeckung eines malignen Prozesses an der Schilddrüse angesehen werden (93). Er ist als diagnostisches Mittel bei Patienten mit unbehandeltem Schilddrüsenkarzinom ungeeignet.

6.5.4.2. S-hTg-Spiegel nach Therapie

Das Prinzip der Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom besteht in der Regel in der operativen Entfernung des Tumors oder der gesamten Schilddrüse, in der ablativen Radiojodtherapie, oder externen Strahlentherapie.

Für den Aussagewert der hTg-Bestimmung ist die Einordnung der Patienten in eine der folgenden Gruppen notwendig:

- 1) Patienten mit Athyreose mit Rezidiv- und Metastasenfreiheit
- 2) Patienten mit Athyreose und bestehenden Metastasen
- 3) Patienten mit Restschilddrüsengewebe

Bei allen Patienten mit Athyreose, d.h. vollständiger Elimination des Schilddrüsengewebes, kann bei Rezidiv- und Metastasenfreiheit kein hTg gebildet werden (106). Die S-hTg-Spiegel sinken bei solchen Patienten auf Werte im Normalbereich (93), im Gegensatz zu Patienten mit erwiesenen Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarinoms, deren S-hTg-Spiegel maximal erhöhte Werte (93) erreichen können.

Nur in diesen Fällen kann das Wiederauftreten von S-hTg als zuverlässiger Tumormarker angesehen werden (106).

Voraussetzungen für den sicheren Einsatz der S-hTg-Bestimmung zur Erkennung von Rezidiv und Metastasen sind daher:

- 1) eine radikale Tumorchirurgie, d.h. Entfernung allen Schilddrüsengewebes. Für alle Anhänger eines nicht so radikalen Vorgehens - das ja beim papillären Karzinom durchaus umstritten ist - ist die Verwendung der S-hTg-Bestimmung wenig sinnvoll.
- 2) der Nachweis von S-hTg-Spiegeln unterhalb der Nachweisgrenze drei Monate nach Therapie.
- 3) der dann im Verlauf einsetzende Anstieg der S-hTg-Spiegel.

Unter diesen Bedingungen wird die S-hTg-Bestimmung eine sehr sensible und spezifische Methode zum Nachweis von Tumoraktivität bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Eine 100 %ige Treffsicherheit (Sensitivität) des Tests ist allerdings nicht zu erwarten bei Kenntnis der histologischen Polymorphie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome und ihres unterschiedlichen biologischen und funktionellen Verhaltens.

In wenigen Fällen können nämlich Tumorrezidive bzw. Metastasen vorliegen, die nicht zur Synthese von hTg fähig sind. So findet man nach Angaben in der Literatur bei 6 % der Fälle mit ^{131}J -speichernden Fernmetastasen kaum hTg im Serum.

Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse bei Patienten mit nicht-speichernden Fernmetastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome, die sich dem Nachweis im Radiojodszintigramm entziehen und bei Beschwerdefreiheit bisher oft lange Zeit unentdeckt blieben. Pathologische S-hTg-Spiegel geben hier den ersten Hinweis auf das Vorliegen von Metastasen (107).

Wird bei der Therapie die ablative Radiojodtherapie eingesetzt, so beobachtet man wenige Tage nach ^{131}J -Therapie einen Anstieg des S-hTg. Dies kann mit der zunehmenden Gewebsschädigung durch die ionisierenden Strahlen erklärt werden, die zu einer konsekutiven Freisetzung von hTg in die Blutbahn führt. Auch bei einem Zustand nach operativer Therapie findet man kurzfristig erhöhte S-hTg-Spiegel.

Unabhängig von der Art der Therapie normalisiert sich der S-hTg-Spiegel bei Patienten mit totaler ablativer Thyreoidektomie und ohne Metastasen innerhalb von drei Monaten. Untersuchungen von Lo Gerfo et al erbrachten eine Halbwertszeit von 8-22 Stunden, mit einem Mittelwert von 14 Stunden. Damit das hTg auf Werte bis unter die Nachweisgrenze sinkt, werden in der Regel 7-10 Halbwertszeiten benötigt, je nach Höhe des präoperativen hTg-Spiegels (63).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß der hTg-Spiegel dabei nicht gleichmäßig abnimmt, sondern die Zeit-Konzentrationskurven einen biphasischen Verlauf zeigen, mit einem beginnenden raschen Abfall - Halbwertszeit 4,3 Stunden - gefolgt von einem nahezu monoexponentialen Abfall beginnend am zweiten Tag - Halbwertszeit 3,7 Tage. Die Ursache für den raschen Abfall der Kurve am ersten Tag ist ein defektes Tg-Molekül mit niedrigem Molekulargewicht, welches in die Blutbahn abgegeben wird und hier rascher abgebaut wird als das normale 19S-hTg. Berücksichtigt man nun die höchsten hTg-Werte und die höchste errechnete Halbwertszeit, so kann man sagen, daß innerhalb von 3 Monaten nach erfolgreicher Therapie die S-hTg-Spiegel in den Normalbereich gesunken sein müßten (50).

Bei Patienten mit verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe bleibt hTg im Serum nachweisbar, wobei die Höhe der Spiegel von der Masse des produzierenden Gewebes abhängt. Somit besteht eine Beziehung zwischen hTg-Serumspiegel und szintigraphisch nachweisbarem Restgewebe (106). Bei diesem Patientengut kommt es häufig zu Überschneidungen der Serum-hTg-Spiegel bei metastasenfreien Patienten mit Schilddrüsenrestgewebe einerseits und Patienten mit Fernmetastasen andererseits (107).

6.5.4.3. Abhängigkeit der S-hTg-Werte von der histologischen Struktur

Der Nachweis von hTg im Serum ist an das Vorhandensein von hTg-produzierendem Schilddrüsen Gewebe gebunden (107). Erhöhte Spiegel von hTg werden bei solchen Schilddrüsentumoren gefunden, die in ihrem Aufbau den follikulären Aufbau der normalen Schilddrüse nachahmen. Somit kommen also hauptsächlich die differenzierten Karzinome in Frage, von denen 95 % Thyreoglobulin produzieren.

Unter den differenzierten Karzinomen zeigen vor allem die follikulären Karzinome erhöhte hTg-Werte, weniger die papillären Karzinome, wie Tab. 10 zeigt (187).

Histologische Einteilung	Normalbereich 0 - 22 ng/ml	mäßig erhöhte Werte 22 - 100 ng/ml	stark erhöhte Werte >100 ng/ml
Follikuläre Karzinome	39 %	14 %	47 %
Papilläre Karzinome	58 %	23 %	19 %

Tab. 10: Abhängigkeit der S-hTg-Spiegel von der histologischen Struktur (187)

6.5.4.4. Abhängigkeit der S-hTg-Werte vom Metastasierungsort

Einen wesentlichen Einfluß auf die Höhe der S-hTg-Spiegel hat das Vorhandensein von speichernden oder nichtspeichernden Metastasen, wobei in 95 % der Fälle von differenziertem Schilddrüsenkarzinom hTg im Serum nachweisbar ist (107).

Die Höhe der S-hTg-Spiegel hängt ab:

1. von der Masse des hTg-produzierenden Gewebes, also von Anzahl und Größe der Metastasen.

Es ist zwar noch unklar, welche Masse an Tumorgewebe notwendig ist, um eine Erhöhung des S-hTg zu erreichen, doch ist erwiesen, daß eine Korrelation zwischen Masse des Tumorgewebes und S-hTg-Spiegel besteht (61).

Nach Schlumberger et al (183) kann durch den Tg-Assay ein Tumor von nur wenigen Gramm nachgewiesen werden.

2. vom Metastasierungsort (siehe Tab. 11).

Shah et al (187) haben die Abhängigkeit der S-hTg-Spiegel vom Metastasierungsort untersucht. Dabei zeigen sich bei Lymphknotenmetastasen in 40 % der Fälle normale S-hTg-Spiegel und in 60 % der Fälle mäßig erhöhte Werte von 190 - 250 ng/ml (187).

Bei Lungenmetastasen finden sich in 75 % der Fälle normale Werte, bei 12,5 % der Patienten mäßig erhöhte Werte bis 50 ng/ml und bei den restlichen 12,5 % stark erhöhte Werte im Mikrogrammbereich. Es sei darauf hingewiesen, daß andere Autoren bei Lungenmetastasen exzessive Werte bis 1000 ng/ml (23) oder bis 3000 ng/ml (155) gefunden haben.

Die höchsten S-hTg-Werte findet man bei Knochenmetastasen.

74 % der untersuchten Patienten zeigten Werte im Mikrogrammbereich, d.h. >1000 ng/ml. Nur bei 26 % der Fälle lagen die Werte im Normalbereich.

Ähnliche Werte fanden auch andere Untersucher. Pacini et al (155) fanden Mittelwerte um 4004 ± 982 ng/ml.

Bei gleichzeitigem Vorkommen von Lungen- und Knochenmetastasen haben 23 % der Patienten normale, 23 % mäßig erhöhte und 54 % stark erhöhte Werte.

Metastasierungs- ort	Metastasierungs- ort	Metastasierungs- ort	Metastasierungs- ort	Metastasierungs- ort
S-hTg-Konzentration	Lymphknoten	Lunge	Knochen	Knochen und Lunge
normal < 50 ng/ml	40 %	75 %	26 %	23 %
mäßig erhöht 50 - 250 ng/ml	60 %	12,5 %	—	23 %
stark erhöht > 1000 ng/ml	—	12,5 %	74 %	54 %

Tab. 11: Verteilung der S-hTg-Werte in Abhängigkeit vom Metastasierungs-ort

Diese Ergebnisse zeigen, daß das Vorkommen von Metastasen wesentlich die Höhe des S-hTg-Spiegels beeinflußt. Knochenmetastasen verursachen dabei eine exzessive Erhöhung des S-hTg-Spiegels, während Lungen- und Lymphknotenmetastasen nur mäßig erhöhte bis normale Werte zur Folge haben. Die Ursachen für dieses unterschiedliche Verhalten von Metastasen sind noch weitgehend unbekannt. Man nimmt aber an, daß die Lymphknoten bedingt durch ihre Größe in der Produktion und Freisetzung des hTg beschränkt sind. Was die Lungenmetastasen betrifft, wäre es denkbar, daß diese entweder zu wenig immunoreaktives hTg produzieren, oder daß das produzierte hTg nicht durch das pulmonale Kapillarnetz gelangen kann und somit lokalisiert bleibt, ohne die Blutbahn zu erreichen. Für die hohen S-hTg-Konzentrationen bei Knochenmetastasen gibt es drei Gründe:

1. die gute Durchblutung des Knochengewebes,
2. die Anordnung der Follikelzellen wie im normalen Schilddrüsengewebe und die damit verbundene hohe Speicherkapazität,
3. die Anwesenheit von multiplen kleinen Metastasenherden, die im Szintigramm nicht sichtbar gemacht werden können.

Die Bestimmung des S-hTg bei Patienten mit ausgedehnten Knochenmetastasen, deren Primärtumor nicht in der Schilddrüse zu suchen ist, zeigt einen normalen S-hTg-Gehalt zwischen 1,4 und 35 ng/ml. Daher ist diese Methode auch zum Ausschluß der Schilddrüse als Sitz des Primärtumors bei Knochenmetastasen unbekannter Herkunft geeignet (187).

6.5.4.5. Abhängigkeit der S-hTg-Werte von der TSH-Stimulation

Erhöhte TSH-Spiegel führen zu einer vermehrten Freisetzung von hTg aus der gesunden Schilddrüse. Aber auch bei Patienten mit Metastasen eines differenzierten Karzinoms kommt es unter TSH-Stimulation, also unter Hormonkarenz meistens zu einem Ansteigen der S-hTg-Spiegel. Dieses Phänomen kann dabei nicht nur bei speichernden Metastasen beobachtet werden, sondern auch bei solchen, die unfähig sind Jodid anzureichern, d.h. TSH verursacht eine hTg-Freisetzung auch ohne die Jodidaufnahme und Organifikation zu beeinflussen. Dabei stellt sich die Frage: ist dieser Effekt gebunden an die TSH-Bindung an die Tumorzellmembran und der Wirkung auf das cAMP-System? (182) Nähere Erörterung zu diesem Problem siehe Kapitel 6.4.2.

Es kommt also unter dem Einfluß von TSH zu einer Zunahme der hTg-Produktion in den Metastasen und der Freisetzung von hTg. Je höher dabei die TSH-Spiegel sind, um so größer ist der Anstieg der S-hTg-Spiegel (107).

Der S-hTg-Anstieg erfolgt dabei mit einer Verzögerung von 5 - 10 Tagen nach Anstieg des TSH. Dies weist darauf hin, daß die Ursache des S-hTg-Anstiegs nicht in einer Zunahme der Tumormasse zu suchen ist, sondern direkt auf die TSH-Stimulation zurückzuführen ist.

Ein Wiedereinsetzen der Hormontherapie führt andererseits zu einer Abnahme des TSH-Spiegels und damit auch der hTg-Werte (182).

Unter Hormonsubstitution, d.h. vollständiger Suppression der TSH-Spiegel mit T_4 oder T_3 sind die Spiegel zwar niedriger, jedoch liegen sie im Meßbereich, so daß eine Tumoraktivität nachgewiesen werden kann. Diese Tatsache erlaubt die S-hTg-Bestimmung unter suppressiver Hormonsubstitution ohne Einbuße an diagnostischer Treffsicherheit einzusetzen (107). Mehr noch, da die S-hTg-Werte so stark mit der Höhe des TSH-Spiegels korrelieren, sollte die S-hTg-Messung stets unter stabilen Bedingungen, d.h. unter gleichbleibenden TSH-Werten gemessen werden. Der einfachste Weg dies zu erreichen ist die Messung des S-hTg unter Hormonsubstitutionstherapie. Dies bedeutet, daß man diese Untersuchung nicht nur unter für den Patienten risikoloser Bedingungen durchführen kann, sondern zur Erhöhung des diagnostischen Aussagewertes auch tun sollte (182).

Black et al erreichten dabei eine Konkordanz von 97,5 %, im Gegensatz zu nur 83 % bei Patienten unter TSH-Stimulation bzw. Hormonkarenz (14). Eine TSH-Stimulation führt allerdings nicht grundsätzlich in allen Fällen zu erhöhten S-hTg-Spiegeln. S-hTg kann auch unter diesen Bedingungen negativ bleiben, trotz Vorhandensein von Metastasen (100).

6.5.4.6. Wertigkeit der S-hTg-Bestimmung im Vergleich zur Ganzkörperszintigraphie

Ehe hTg als Tumormarker zur Verfügung stand galt als Standardmethode zur Verlaufskontrolle von thyreoidektomierten Patienten mit vorausgegangenem differenziertem Schilddrüsenkarzinom unter anderen Untersuchungen die Ganzkörperszintigraphie mit ^{131}J . Sie wird heute durch die hTg-Bestimmung sinnvoll ergänzt. In bestimmten Situationen kann die hTg-Bestimmung das Szintigramm sogar ersetzen (2).

Die Methode weist folgende Vorteile auf:

- 1) Es handelt sich um eine einfache Blutentnahme, die den Patienten nicht sonderlich belastet (23) und daher routinemäßig in kleineren Zeiträumen durchgeführt werden kann.
- 2) Die Untersuchung ist einfach, nicht so zeitraubend, wie das Szintigramm, das zudem nur in dafür ausgerüsteten Zentren durchgeführt werden kann (199).
- 3) Es entfällt die für das Szintigramm bestehende Notwendigkeit, die Hormonsubstitutionstherapie zu unterbrechen, was für den Patienten erstens das Risiko eines Rezidivs während der Hormonkarenz erhöht und zweitens den Patienten in der Zeit der hypothyreoten Stoffwechsellage wesentlich behindert und teilweise bettlägrig macht.
- 4) Bei Metastasen ohne Jodspeicherfähigkeit, die sich dem Nachweis durch die Szintigraphie mit Jod ohnehin entziehen, bleibt in der Mehrzahl der Fälle der Thyreoglobulinspiegel immer noch erhöht. Er ist damit für die Verlaufskontrolle, zum Beispiel bei der Zytostatika- oder Strahlentherapie geeignet (23).

Obwohl die meisten Autoren sich einig sind, daß es sich beim hTg um einen wertvollen Tumormarker handelt, gehen die Meinungen über die Wertigkeit der hTg-Bestimmung im Vergleich mit der Ganzkörperszintigraphie auseinander.

Eine Gruppe von Autoren (102, 99, 184) vertritt die Ansicht, daß ein genereller Ersatz der Ganzkörperszintigraphie durch die Bestimmung des hTg-Spiegels bei der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom zur Zeit noch nicht propagiert werden kann. Ihre Ergebnisse wirken in der Tat einer euphorischen Bewertung der S-hTg-Bestimmung entgegen. So kommen Schneider et al (184) zu folgendem Ergebnis:

Bei 44 % der untersuchten Fälle war nach ihren Angaben das Szintigramm empfindlicher als die hTg-Bestimmung. Es handelte sich hierbei um Patienten mit einem hTg-Spiegel < 2 ng/ml unter TSH-Stimulation, d.h. zwei Wochen nach Absetzen der Substitutionstherapie mit T_3 , und die positive Ergebnisse im Szintigramm aufwiesen.

Auf der anderen Seite war die hTg-Bestimmung in 18 % der Fälle empfindlicher als das Szintigramm, d.h. die Werte lagen über 10 ng/ml bei negativem Szintigramm.

Hüfner et al (102) fanden wesentlich größere Übereinstimmung beider Methoden. Dabei zeigen nur 2,1 % der Patienten unter TSH-Stimulation hTg-Spiegel unterhalb des Meßbereichs von 10 ng/ml bei gleichzeitigem positiven Szintigramm und 4,3 % der Patienten erhöhte hTg-Spiegel > 20 ng/ml trotz negativem Szintigraphiebefund.

Die Ursachen, warum in Einzelfällen bei manchen Untersuchungen die hTg-Spiegel bei positivem Szintigramm unterhalb der Nachweisgrenze liegen, können vielfältig sein:

- 1) Beim positiven Szintigramm handelt es sich um einen Artefakt
- 2) Restschilddrüsengewebe wird bei der hTg-Bestimmung während der T_4 -Suppressionstherapie unterdrückt.
- 3) Antithyreoglobulin-Autoantikörper führen irrtümlich zu erniedrigten hTg-Werten, wenn bei der Untersuchung Patienten mit Autoantikörpern nicht ausgeschlossen wurden.
- 4) Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom verliert die Fähigkeit hTg zu synthetisieren oder freizusetzen.
- 5) Das Schilddrüsengewebe bildet immunologisch modifiziertes hTg, das in den herkömmlichen Radioimmunoassays nicht erfaßt wird.

Es ist außerdem wichtig zu beachten, daß die Angaben über die Nachweisgrenze nicht bei allen Untersuchern übereinstimmen. Die Angabe "unterhalb der Nachweisgrenze" ist nur dann zutreffend, wenn hTg < 1 ng/ml unter Hormontherapie, oder < 10 ng/ml unter Hormonkarenz beträgt.

Diese Autoren stellen fest, daß es sich bei dieser Methode um eine wesentliche Bereicherung bei der Überwachung dieser Patienten handelt, daß sie aber in jedem Falle lediglich eine wichtige Zusatzuntersuchung bei der Nachsorge darstellt und die Ganzkörperszintigraphie nicht ganz ersetzen kann.

Andere Autoren hingegen sind optimistischer in der Bewertung der hTg-Bestimmung (199).

Tang Fui et al (199) kamen zu dem Ergebnis, daß in nur 2 % der Fälle hTg unterhalb der Nachweisgrenze lag bei positivem Szintigraphiebefund und bei 14 % der Fälle ein positiver hTg-Befund bei negativem Szintigramm vorlag. Besonders diese Patientengruppe ist beachtenswert, da es sich hier womöglich um eine Risikogruppe handelt, bei der die hTg-Bestimmung frühzeitig, noch vor dem Szintigramm ein Rezidiv aufzuzeigen vermag. In den restlichen 84 % kommen Szintigramm und hTg-Bestimmung zu übereinstimmenden Ergebnissen.

Auf Grund dieser Ergebnisse kamen die Autoren zum Schluß, daß das Szintigramm bei hTg-Werten unterhalb der Nachweisgrenze nicht erforderlich sei. Erst bei zweifelhaft oder stark erhöhten Werten wird die Durchführung einer Ganzkörperszintigraphie erforderlich (199).

6.5.4.7. Bedeutung des hTg als Tumormarker

Die Bildung von hTg erfolgt nach heutigen Ergebnissen einzig und allein im Schilddrüsengewebe. S-hTg ist somit ein Marker für normales Schilddrüsengewebe, aber auch für maligne entartetes Schilddrüsengewebe, speziell für differenzierte Karzinome. Der S-hTg-Spiegel ist bei einer Vielzahl von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom vor der Behandlung erhöht. Da jedoch die S-hTg-Konzentration auch bei Gesunden und bei einer Reihe gutartiger Schilddrüsenerkrankungen erhöht sein kann und da es auf der anderen Seite zahlreiche differenzierte Schilddrüsenkarzinome mit normalen S-hTg-Werten gibt, ist hTg als spezifischer Tumormarker vor der Therapie nicht geeignet (92).

Die S-hTg-Bestimmung ist aus den gleichen Gründen auch zur Screening-Untersuchung bei Risikopatienten wie zum Beispiel solchen mit einer Strahlenanamnese im Bereich des Mediastinums oder der Halsgegend in der Kindheit oder Jugend nicht geeignet (62).

Erst nach erfolgter Therapie, sei es durch totale Thyreoidektomie oder durch Radiojodtherapie ist die Höhe des S-hTg-Spiegels ein Maß für die Effektivität der durchgeführten Maßnahmen. Seine Bedeutung gewinnt das hTg erst nach erfolgreich durchgeführter totaler Thyreoidektomie. In diesem Falle kommt dem hTg eine wichtige Rolle zur Nachsorge und Verlaufskontrolle der Patienten zu, denn eine Erhöhung des S-hTg-Spiegels nach postoperativ normalen Werten weist auf die Entstehung bzw. das Bestehen von Metastasen hin (92).

Das S-hTg ist also ein exzellenter Tumormarker bei Patienten mit vorangegangener Thyreoidektomie.

Der S-hTg-Nachweis ist eine einfache, den Patienten nicht belastende Methode zum Nachweis von Restschilddrüsengewebe und von speichernden bzw. nicht speichernden Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome (62). Eine Zusammenstellung über die Bedeutung des S-hTg als Tumormarker gibt Tab. 12.

- 1) Verlaufskontrolle - Nachweis von Rezidiv und Metastasen
- 2) Beurteilung des Therapieerfolges nach ¹³¹I-Therapie wegen speichernder Fernmetastasen (107)

Das Verhalten der S-hTg-Spiegel korreliert im Verlauf gut mit dem Ansprechen der Metastasen auf die Radiojodtherapie (107).

- 3) Identifizierung des Primärorgans bei Metastasen (64).

Die Anwesenheit von hTg in den Metastasen bedeutet, daß mit hoher Wahrscheinlichkeit der Primärtumor in der Schilddrüse zu suchen ist (64).

Tab. 12: Bedeutung des S-hTg als Tumormarker

6.6. Biochemische Besonderheiten des medullären Schilddrüsenkarzinoms

6.6.1. Pathophysiologie des Calcitoninstoffwechsels

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom, bzw. C-Zell-Karzinom ist ein maligner Tumor der parafollikulären Zellen bzw. C-Zellen der Schilddrüse. Diese Zellen gehören zum System der enterochromaffinen Zellen oder APUD-Zellsystem (amine precursor uptake and decarboxylation) (6). Sie stammen von der Neuralleiste ab (121). In der Entwicklung erreichen sie mit dem Ultimobranchialkörper die Schilddrüse (121). Die Funktion des Ultimobranchialkörpers besteht in der inneren Sekretion von Calcitonin. Der Ultimobranchialkörper ist aber nur bei niederen Wirbelarten, wie Fischen und Vögeln als eigenes Organ erhalten, während die ultimobranchialen Zellen bei den Säugern und somit auch beim Menschen diffus in der Schilddrüse verstreut sind (219).

Der Calcitoninstoffwechsel weist gegenüber dem Jodstoffwechsel einige Besonderheiten auf. Die Freisetzung von Calcitonin erfolgt durch Stimulation eines spezifischen cAMP-Systems, welches im Gegensatz zum cAMP-System der Thyreozyten nicht durch Thyrotropin aktivierbar ist (34).

Die Calcitoninfreisetzung wird also nicht glandotrop gesteuert, so daß nach Hypophysektomie im Gegensatz zum Thyreozyten keine sekundäre Atrophie der C-Zellen eintritt. Daraus folgt, daß die C-Zellen nicht in einen direkten Funktionskreis mit Hypothalamus-Adenohypophyse eingeschaltet sind.

Die Ausschüttung von Calcitonin wird durch den Serumkalziumspiegel beeinflusst. Hyperkalzämie löst an den C-Zellen Zeichen der Aktivitätssteigerung aus: Degranulation, Hypertrophie, Hyperplasie und Steigerung der Mitoserate bis zu 10 %. Dagegen bewirkt Kalziummangel, oder auch Calcitoningabe keine Inaktivitätsatrophie der C-Zellen.

Der Regulationsmechanismus des Serumkalziumspiegels ist auch für die endokrine Steuerung der Epithelkörperchen viel evident. Das hier gebildete Parathormon ist im Wechselspiel Epithelkörperchen/C-Zellen gegenüber dem Calcitonin der wirkungsvollere Partner. Dies ist die Erklärung für die Beobachtung, daß das Calcitonin-bildende C-Zellkarzinom nicht mit Hypokalzämie, sondern mit Normo- bzw. Hyperkalzämie einhergeht (121).

Neuere Untersuchungen von Metz et al (142) und Vora et al (208) erbrachten Hinweise darauf, daß die Calcitoninfreisetzung nicht allein vom Serumkalziumspiegel gesteuert wird. Gemäß ihren Ergebnissen spielt das adrenerge System via Aktivierung des Sympathicus oder Freisetzung von adrenergen Substanzen eine wichtige Rolle bei der Calcitoninsekretion, auch bei Fehlen von Veränderungen der Kalziumkonzentration im Serum, und zwar durch Stimulation von spezifischen adrenergen Rezeptoren an der Oberfläche der parafollikulären Zelle (192). Dies führt dazu, daß auch bei akut einsetzender oder chronischer Hypokalzämie durch den persistierenden Sympathikotonus eine Restsekretion von Calcitonin erhalten bleibt (142).

Stimulierend auf die Calcitoninsekretion wirken β -Mimetika, wie zum Beispiel Isoproterenol oder α -Antagonisten, wie zum Beispiel das Phentolamin. Dagegen bewirken β -Blocker, wie zum Beispiel Propanolol eine Reduktion der Calcitoninfreisetzung (208).

6.6.2. Biochemische Aktivität der C-Zell-Karzinome

6.6.2.1. Calcitonin

6.6.2.1.1. Vorkommen

Calcitonin ist ein niedermolekulares Polypeptidhormon, bestehend aus 32 Aminosäuren. Der Hauptort der Synthese, Speicherung und Sekretion von Calcitonin ist die C-Zelle der Schilddrüse. Außerdem findet man das Calcitonin auch in normalen extrathyreoidalen Geweben, wie zum Beispiel Thymus, Lunge, Epithelkörperchen und in der Hypophyse. Rezeptoren für Calcitonin existieren an den Osteoklasten, der Mukosazelle des Darmes, den Tubuluszellen der Niere. Wahrscheinlich spielt demnach dieses Hormon eine Rolle im Mineralhaushalt, jedoch ist seine endgültige physiologische Bedeutung noch weitgehend unklar (217).

In der normalen Schilddrüse können die C-Zellen auf Grund ihres Gehaltes an Calcitonin durch Immunfluoreszenz oder Immunperoxidasefärbemethoden, mittels spezifischer Calcitoninantiseren dargestellt werden. Dabei zeigt sich, daß sie nicht gleichmäßig über die ganze Schilddrüse verteilt sind, sondern gehäuft in dem oberen und mittleren Drittel der lateralen Schilddrüsenlappen vorkommen (217).

Wolfe et al (218) untersuchten die Calcitonin-Konzentration in den einzelnen Abschnitten der Schilddrüse und kamen zu dem in Abb. 4 dargestellten Ergebnis.

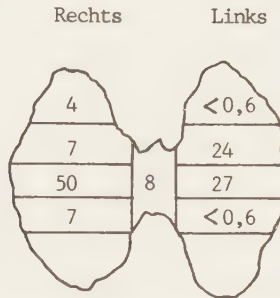


Abb. 4: Calcitonin-Gehalt der einzelnen Schilddrüsenabschnitte.

Die Werte sind in Medical Research Council (MRC) mU/g Gewebe angegeben (218)

6.6.2.1.2. Veränderungen der basalen Calcitoninkonzentration

Nach Wolfe et al (218) beträgt die Calcitoninkonzentration des normalen Schilddrüsenorgewebes <0,6 bis 50,0 Medical Research Council mU/g Gewebe. Dagegen ist beim medullären Schilddrüsenkarzinom der Calcitoniningehalt des Schilddrüsenorgewebes auf 670 - 3200 Medical Research Council mU/g erhöht. Die Lokalisation der größten Calcitoninkonzentration stimmt dabei mit dem normalen Gewebe überein. Die Calcitonin enthaltenden C-Zellen finden sich hauptsächlich in den oberen zwei Dritteln der lateralen Schilddrüsenlappen (siehe Abb. 5) (218).

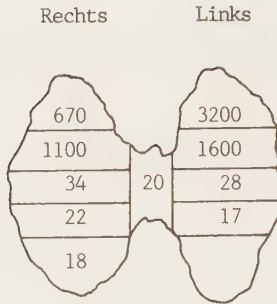


Abb. 5: Calcitonin-Gehalt der einzelnen Schilddrüsenabschnitte bei einem Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom.
Die Werte sind in Medical Research Council mU/g angegeben
(nach Wolfe et al 218)

Ebenso, wie die Calcitoninkonzentration im Schilddrüsen-gewebe erhöht ist, kommt es beim medullären Schilddrüsenkarzinom zu einer verstärkten Sekretion von Calcitonin und damit zu einer erhöhten Calcitonin-konzentration im Serum. Das Verhältnis zwischen dem Calcitonin-Gehalt des Gewebes und des Serums ist etwa 1000 (78).

Die basale Serum-Calcitonin-Konzentration beträgt bei normalen Personen in den meisten Fällen weniger als 0,10 ng/ml und übersteigt in keinem Fall 0,38 ng/ml (140). Beim medullären Schilddrüsenkarzinom findet man in 75 % der Fälle erhöhte Werte, nämlich 0,45 bis 120 ng/ml (140, 48).

Findet man eine erhöhte Calcitoninkonzentration im peripheren Blut, so kann man durch Katheteruntersuchungen im venösen System mit selektiver Blutentnahme und Calcitoninbestimmung erfassen, ob Calcitonin-produzierendes Gewebe vorhanden ist. Dabei kann es sich um Residualgewebe nach einer Operation, um Rezidive oder Metastasen handeln (69).

Auch die Calcitoninkonzentration im Urin wird verändert. Sie beträgt bei Normalpersonen weniger als 1 ng/ml. Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom findet man aber basale Calcitoninkonzentrationen von mehr als 1,0 ng/ml (siehe Tab. 13) (140).

	Calcitoninkonzentration bei Normalpersonen	Calcitoninkonzentration beim medullären Schilddrüsenkarzinom
Serum	0,10 - 0,38 ng/ml	0,45 - 120 ng/ml
Urin	< 1,0 ng/ml	> 1,0 ng/ml

Tab. 13: Basale Calcitoninkonzentration bei Normalpersonen und Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (140)

Bei der Bestimmung der Serum-Calcitoninkonzentration muß die zirkadiane Änderung des Serum-Calcitonin-Spiegels berücksichtigt werden, der um die Mittagszeit einen Höchstwert erreicht (212). Miyauchi et al (144) berichten über eine Erhöhung der Plasma-Calcitonin-Spiegel um 40 % nach dem Frühstück, um 30 % nach dem Mittagessen und um 10 % nach dem Abendessen gegenüber dem morgendlichen Nüchternwert (144).

Es ist bekannt, daß Gastrin die Calcitonin-Sekretion stimuliert (91). Auf der anderen Seite kommt es nach Nahrungsaufnahme, vor allem nach proteinreichen Mahlzeiten zu einem Anstieg der Gastrinsekretion, nicht aber zu einem Anstieg der Serum-Kalzium-Konzentration. Somit erscheint es wahrscheinlich, daß endogenes Gastrin, das nach einer Mahlzeit freigesetzt wird zumindest teilweise am Anstieg des Serum-Calcitonin-Spiegels beteiligt ist (144).

Es hat sich aber auch gezeigt, daß der Plasma-Calcitonin-Spiegel nach dem Abendessen nicht so stark anstieg, wie nach dem Mittagessen und daß ein Anstieg auch bei nüchternen Patienten um die Mittagszeit erfolgt, wenn auch nicht so stark, wie nach einer Mahlzeit. Die Gastrin-Sekretion ist also nicht allein Ursache der zirkadianen Änderungen (144).

Da die Serum-Calcitoninkonzentrationen so stark mit der Tageszeit schwanken, ist es sinnvoll die Blutentnahme postprandial durchzuführen, da dann der Anstieg bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom stärker ist, als bei Normalpersonen.

Außerdem kann das Anlegen eines Tagesprofils mit Untersuchungen um 8.00, 12.00, 14.00 und 16.00 Uhr eine wertvolle Hilfe sein (212).

6.6.2.1.3. Stimulationstests

Die Bestimmung der Serum-Calcitoninkonzentration ist die empfindlichste Methode zur Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Jedoch hat sich gezeigt, daß der basale Calcitoninspiegel nicht in allen Fällen erhöht sein muß (48). Vor allem kann er in der Anfangsphase der Krankheit (147), bei C-Zell-Hyperplasie oder kleinen Karzinomen im Normbereich liegen (48). Starling et al (194) berichten, daß nach ihren Untersuchungen 10 % der Patienten mit familiärem medullären Schilddrüsenkarzinom normale Nüchterncalcitoninwerte im Serum aufweisen (194).

Auf jeden Fall ist aber bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom die Calcitonin-Sekretionskapazität abnormal hoch (48). So haben Bestrebungen, das medulläre Schilddrüsenkarzinom dennoch in einer frühen Phase zu diagnostizieren, zur Entwicklung verschiedener Stimulationsverfahren geführt, die auch bei normalem Ausgangsspiegel von Calcitonin, eine pathologische Steigerung der Calcitoninkonzentration im Serum bewirken können (147).

Zu den verschiedenen Substanzen, die eine Steigerung der Hormonsekretion bewirken können, zählen: Kalzium, Pentagastrin, C8-CCK (synthetisches C-terminales Oktapeptid des Cholezystokinin-Pankreozymins) bzw. CCK (reiner, nativer Extrakt von Cholezystokinin-Pankreozymmin vom Schwein), Glucagon, Alkohol (Äthanol oder Whisky) (siehe Tab. 14) (147).

- Kalzium
- Pentagastrin
- C8-CCK bzw. CCK
- Glucagon
- Alkohol (Äthanol oder Whisky)

Tab. 14: Substanzen, die die Calcitonin-Sekretion stimulieren können

Kalzium

Die Calcitoninsekretion wird physiologischerweise durch die Serum-Kalzium-Konzentration beeinflußt. Eine Erhöhung des Serum-Kalzium-Spiegels führt zu einer erhöhten Calcitoninfreisetzung auch aus der normalen Schilddrüse. Daher ist der Kalzium-Stimulationstest, also die Erzeugung einer Hyperkalzämie, der älteste Test.

Man verwendet eine über vier Stunden laufende Infusion von 15 mg Kalziumgluconat pro kg Körpergewicht (48).

Dabei ist die Calcitoninkonzentration bei Normalpersonen zwar stimulierbar, übersteigt aber fast nie den Wert von 0,55 ng/ml (140) im Serum. Im Urin beträgt die Konzentration nicht mehr als 2,0 ng/ml. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom steigt die Konzentration bis auf das 5-fache an und erreicht Werte bis zu 630 ng/ml (200). Im Urin werden Werte über 3,0 ng/ml gefunden (siehe Tab. 15).

Außer dem oben beschriebenen Stimulationstest ist auch eine Durchführung mit oraler Verabreichung des Kalziums möglich. Dabei wird 10 mg Kalzium pro kg als eine einzige orale Dosis von Kalziumgluconogalactogluconat verabreicht (91). Die orale Gabe von Kalzium ist sowohl in Normalpersonen als auch bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom sogar mit einem stärkeren Anstieg des Serum-Calcitonin-Spiegels verbunden, als bei der i.v. Gabe, obwohl bei letzterem der Blutkalziumspiegel höher ist. Diese Beobachtung erhärtet die Hypothese, daß die Kalziumwirkung indirekt über eine Gastrinstimulierung verlaufen dürfte (91).

Ein wesentlicher Nachteil dieses Verfahrens ist die lange Dauer der Untersuchung verbunden mit einem großen Bedarf an Personal zur Überwachung der Infusion und Betreuung des Patienten. Als Nebenwirkung treten manchmal Übelkeit und Erbrechen auf. Selten kann eine Hyperkalzämie induziert werden.

	Basalwert		Kalziumstimulation	
	Normalpersonen	MCT	Normalpersonen	MCT
Serum	0,1 - 0,38 ng/ml	0,45 - 120 ng/ml	0,55 ng/ml	2 - 630 ng/ml
Urin	1,0 ng/ml	> 1,0 ng/ml	< 2,0 ng/ml	> 3,0 ng/ml

Tab. 15: Calcitoninkonzentration im Serum und Urin vor und nach Kalzium-Stimulation bei Normalpersonen und Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MCT) (nach 140, 200)

Pentagastrin

Pentagastrin, ein synthetisches Gastrin-Analogon wurde 1973 von Hennessy et al als Stimulationssubstanz zur Calcitoninfreisetzung bei Patienten mit metastasierendem medullären Schilddrüsenkarzinom beschrieben (192).

Man verabreicht dabei 5 μg Pentagastrin (Peptavlon®) pro kg Körpergewicht und entnimmt Blut 1, 2 und 5 Minuten nach Pentagastrin-gabe. Bereits nach 5 Minuten sinkt die Calcitoninkonzentration wieder ab und erreicht in vielen Fällen bereits nach 10 Minuten den Normalbereich (192).

Die Pentagastrinstimulierung führt bei Normalpersonen kaum zu einer Erhöhung der Calcitoninkonzentration. Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erreicht man dagegen einen sehr hohen Anstieg der Serum-Calcitoninkonzentration auf das 5 bis 36-fache (192).

Der Test ist auch bei Gabe von 6 μg Pentagastrin pro kg Körpergewicht subcutan durchführbar. Hierbei erreicht man eine weniger starke Stimulation, aber auch weniger stark ausgeprägte Nebenwirkungen. Als solche können ein allgemeines Unwohlsein mit Beklemmungsgefühl, retrosternalem Druckgefühl, Palpitationen, Kollaps und abdominale Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche auftreten, die allerdings kaum länger als 2 Minuten anhalten (145).

Im Vergleich zu den anderen Stimulationstests hat der Pentagastrin-test einige wesentliche Vorteile (siehe Tab. 16).

Der Pentagastrintest

- besitzt die größte Sensitivität, bewirkt den stärksten Anstieg der Serum-Calcitonin-Konzentration, bzw. die deutlichste Reaktion und ist somit 1,9 - 10,3-fach empfindlicher als der Kalzium-Infusionstest und 3,6 - 27,4-fach empfindlicher als der Glucagon-Stimulationstest (192).
- hat im Vergleich zu anderen Stimulationstests die wenigsten falsch-negativen Antworten (194).
- dauert nur 15 Minuten, d.h. die Durchführung ist einfach, erfordert keinen stationären Aufenthalt und bewirkt die geringste Belästigung für den Patienten (211).
- ist, soweit bisher zu beurteilen ungefährlich (147).

Tab. 16: Vorteile des Pentagastrintests als Stimulationstest zur Calcitoninfreisetzung gegenüber Stimulationstests mit anderen Substanzen.

Kombinierte Stimulationstests

Es hat sich gezeigt, daß sowohl der Pentagastrin- als auch der Kalzium-Stimulationstest keine 100 %-ige Sensitivität aufweisen und daß in manchen Fällen die Calcitonin-Sekretion nur durch Pentagastrin, nicht aber durch Kalzium stimuliert werden kann, oder umgekehrt. Der größeren Treffsicherheit wegen, schlugen Sisson et al (191) einen kombinierten Stimulationstest vor. Sie gehen dabei folgendermaßen vor:

- Als erstes erfolgt die i.v.-Injektion von $0,5 \mu\text{g/kg}$ Pentagastrin innerhalb von 5 Sekunden.
- Dann wird Kalziumglukonat 2 mg/kg innerhalb von 1 Minute infundiert. Dabei erfolgt die Infusion unmittelbar nach der Pentagastrin-Injektion.
- Die Blutproben werden in Abständen von 2, 5 und 15 Minuten entnommen (191).

Dieser Test soll zu einem größeren Anstieg der Serum-Calcitonin-Konzentration führen als jedes der beiden Stimuli alleine und er fällt positiv aus auch wenn der Tumor nur auf einen der beiden Stimuli zu reagieren fähig ist (191).

C8-CCK

Auch das C8-CCK bewirkt einen Anstieg der Calcitonin-Konzentration im Serum, jedoch ist dieser viel geringer, als bei Pentagastrin während die Nebenwirkungen zwar dieselben sind, wie beim Pentagastrin-stimulationstest, aber viel stärker ausgebildet sind (147).

Glucagon

Nach intravenöser Glucagonverabreichung an Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ist die Calcitoninsekretion weniger hoch als nach intravenöser Kalziuminjektion (147). Erhöhungen des Calcitonin-spiegels auf das 1,2 - 3,8-fache wurden beschrieben (192), die Anzahl von falsch-negativen Reaktionen ist höher als bei anderen Testverfahren. Dieser Test birgt allerdings einige Gefahren in sich, wenn er ohne Vorsichtsmaßnahmen angewandt wird. Glucagon wurde früher als Provokationspharmakon zur Diagnostik des Phäochromozytoms herangezogen. Selbst in kleinen Dosen verabreicht, kann es eine lebensbedrohliche Blutdruckkrise verursachen (147). Deshalb ist dieser Test auch als Stimulationstest nicht geeignet.

Alkohol

Die Beobachtung, daß Alkoholkonsum bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom zu Symptomen wie Flush und Durchfall führen, legte die Möglichkeit nahe, Alkohol als Provokationsmittel für die Calcitoninsekretion zu verwenden (46).

Es hat sich aber gezeigt, daß Alkohol im Vergleich zu Pentagastrin und Kalzium ein schwächerer Stimulator ist. Der Anstieg der Serum-Calcitonin-Konzentration ist weniger stark als bei diesen und die Anzahl der falsch-negativen Antworten ist höher. Er weist aber keine Nebenwirkungen auf und es wurden auch noch niemals Zeichen einer Alkoholintoxikation durch den Test beobachtet (213).

Er stellt aber wohl auch in Anbetracht der Tatsache, daß viele Kinder untersucht werden, kaum eine geeignete Methode dar (212). Man verwendet zur Untersuchung sowohl Äthanol als auch Whisky. Beim oralen Test mit Äthanol verabreicht man 0,4 ml/kg innerhalb von 5 Minuten und beim intravenösen Test 0,3 ml/kg innerhalb von 30 Minuten (213).

Beim oralen Test mißt man die Spitzenwerte 5 - 15 Minuten nach Gabe von Äthanol ab. Es wird ein Anstieg der Serum-Calcitonin-Konzentration um das 2 - 3-fache gemessen (213). Beim intravenösen Test beobachtet man die Spitzenkonzentrationen 15 - 30 Minuten nach Beginn der Infusion. Sie erreichen Werte um das 3 - 6-fache des basalen Spiegels (213). Eine weitere Möglichkeit ist die Stimulation mit Whisky. Man gibt 45 - 50 ml Whisky und mißt die Serum-Calcitonin-Konzentration 10 - 15 Minuten nach oraler Gabe, da sie dann die höchsten Werte erreicht, nämlich eine Steigerung auf das 2-fache des basalen Wertes (46). Eine weitere Steigerung kann durch die Verdoppelung der Alkoholdosis noch erreicht werden (200).

Nachdem bekannt ist, daß Alkohol die Gastrinsekretion stimuliert, dieses und seine Analoga als Stimulatoren der Calcitoninfreisetzung wirken, nimmt man an, daß Alkohol möglicherweise über eine endogene Sekretion der Gastrointestinalhormone Gastrin, Sekretin, Pankreozymin und Enteroglucagon wirkt (213, 46, 147).

Andere Autoren beschreiben wiederum einen direkten stimulierenden Effekt auf die C-Zell-Sekretion. Demnach soll Alkohol direkt auf die C-Zelle oder die Tumorzelle einwirken und die Calcitoninfreisetzung bewirken (213).

6.6.2.1.4. Erhöhte Calcitoninspiegel bei anderen Tumoren

Erhöhte Calcitoninspiegel sind nicht nur beim medullären Schilddrüsenkarzinom zu finden, sondern auch bei Carcinoiden des Darmes oder der Bronchien (109), als paraneoplastische Hypercalcitoninämie, oder als regulative Überfunktion der C-Zellen bei Hyperparathyreoidismus. Ektope Calcitoninüberproduktion kann verschiedene Ursachen haben. So führt gelegentlich ein Phäochromozytom zur Hypercalcitoninämie (211). Ob es sich allerdings hierbei um eine ektope Hormonbildung oder um eine Calcitoninsekretion aus Metastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms im Phäochromozytom im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose handelt, blieb bis heute offen. Manche Autoren bestreiten die Möglichkeit der Calcitoninsekretion durch Phäochromozytome (141). Außerdem führen 55 % der Bronchialkarzinome und 75 % der Mammakarzinome besonders bei Vorliegen von Knochenmetastasen zu erhöhten Calcitoninwerten (8). Die Calcitoninspiegel übersteigen aber kaum 10 ng/ml, während sie beim medullären Schilddrüsenkarzinom auf das 10 - 100-fache ansteigen (29).

Aus diesen Gründen heraus bemühte man sich, Wege zu finden, um differenzieren zu können, welcher Tumor bei erhöhten Serumkonzentrationen von Calcitonin vorliegt.

Samaan et al (177) haben gezeigt, daß nicht nur die basale Serum-Calcitonin-Konzentration bei Bronchialkarzinom und Mammakarzinom bei einer Vielzahl von Patienten erhöht ist, sondern daß die basale Calcitoninsekretion auch wenn sie im Normbereich liegt, durch Pentagastrin stimuliert werden kann. Jedoch liegt gerade darin die Unterscheidungsmöglichkeit vom medullären Schilddrüsenkarzinom. Denn obwohl die Serum-Calcitoninkonzentration bei diesen Patienten nach Pentagastrin-Stimulation signifikant höher ist, als bei Normalpersonen, ist sie auf der anderen Seite signifikant kleiner als bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (177).

Eine andere Möglichkeit der Differenzierung schlugen Becker et al vor (8). Sie fanden bei ihren Untersuchungen unterschiedliche immuno-reaktive Formen von Calcitonin im Serum, wobei man beim medullären Schilddrüsenkarzinom ein breites Spektrum von Calcitoninfraktionen findet, während beim Bronchialkarzinom Fraktionen mit einem hohen Molekulargewicht überwiegen.

Sie kamen zur Schlußfolgerung, daß bei Vorliegen von verdächtigen Lungenbefunden bei gleichzeitigem Bestehen von Knoten in der Schilddrüse, die Möglichkeit besteht, durch immunologische Untersuchungen diese beiden Gruppen zu trennen, was für die weiteren diagnostischen Schritte von wesentlicher Bedeutung ist (8).

6.6.2.1.5. Bedeutung des Calcitonins als Tumormarker

Besonders wichtig für eine Verbesserung der Prognose des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist der Einsatz der Calcitoninbestimmung als Screening-Methode bei Risikopersonen, d.h. in diesem Fall Familienangehörige von Patienten mit bekanntem familiären medullären Schilddrüsenkarzinom. Wie schon erwähnt wächst das Schilddrüsenkarzinom sehr langsam und manifestiert sich klinisch erst in einem späten Stadium, wenn meistens bereits Metastasen vorhanden sind.

Mit dem 1970 entwickelten Radioimmunoassay für Calcitonin ist es erstens möglich bereits frühe Veränderungen, wie C-Zell-Hyperplasie und mikroskopische Karzinome, C-Zell-Karzinome im klinisch okkulten Stadium, zu erkennen. Der Tumor wird also in einem früheren Stadium diagnostiziert, in dem er noch keinerlei klinische Veränderungen verursacht. Zweitens kann dadurch das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung stark reduziert werden (217). Während dieses vor 1970 bei 50 Jahren lag, sank es nach 1970 auf 36 Jahre und bei jüngeren Untersuchungen sogar auf 14,9 Jahre (217. 211).

Man beginnt mit der Screening-Untersuchung bereits im Alter von 4 Jahren und bestimmt jährlich den basalen Calcitoninspiegel und die Serum-Calcitonin-Konzentration bei Stimulation mit Kalzium oder Pentagastrin. Normale basale Serum-Calcitonin-Spiegel schließen ein medulläres Schilddrüsenkarzinom nicht aus, deswegen ist es unbedingt notwendig Risikopatienten einem Stimulationstest zu unterwerfen. Als verdächtig wird eine basale Konzentration von mehr als 0,4 ng/ml und ein stimulierter Wert von mehr als 0,58 ng/ml gewertet.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß die Calcitonin-Konzentration im Urin oftmals ein empfindlicherer Indikator ist, als diejenige im Serum. Es finden sich manchmal Konzentrationserhöhungen bevor die Serum-Calcitonin-Konzentration eine Veränderung aufweist.

Auch auf Stimulationstests scheint die Urin-Calcitonin-Konzentration empfindlicher zu reagieren als die Serum-Calcitonin-Konzentration (189). Ein operatives Vorgehen ist bei pathologischen Werten in mindestens zwei unabhängigen Versuchen indiziert (217). Da ein C-Zell-Karzinom mit einem Syndrom multipler endokriner Neoplasien assoziiert sein kann, führt man Calcitonin-Screening-Untersuchungen auch bei Patienten mit bekanntem Phäochromozytom durch (211).

Andererseits ist ein Calcitonin-Screening aller Patienten mit kalten Schilddrüsenknoten auf Grund der Seltenheit dieses Tumors wenig ergiebig und zu aufwendig (211).

In Tab. 17 ist die Bedeutung der Calcitoninbestimmung als Tumormarker zusammengefaßt.

1. Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarinoms auf Grund des Hypercalcitoninismus
2. Therapiekontrolle
 - Kontrolle auf Vollständigkeit des operativen Eingriffs
 - Auftreten von Rezidiven vor ihrer klinischen Manifestation
3. Screening-Verfahren
 - Erfassung von okkulten medullären Schilddrüsenkarzinomen bei Risikopersonen
 - Erfassung paraneoplastisch oder ektop Calcitonin sezernierender Tumoren

Tab. 17: Bedeutung der Calcitoninbestimmung in der Klinik

6.6.2.2. Carcinoembryonales Antigen

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) wurde 1965 durch Gold und Freedman als spezifischer Marker für colorectale Karzinome entdeckt (143). Geringe Mengen CEA werden von einer Reihe von Organen entodermalen Ursprungs gebildet. So findet man erhöhte Werte von CEA bei Malignomen des Gastrointestinaltraktes, aber auch bei Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Karzinomen der weiblichen Genitalorgane (134) und der Prostata (170), und auch bei einer Reihe von benignen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, terminale Niereninsuffizienz (143) und bei Rauchern (170).

1976 fand Hamada erhöhte Serum-Konzentrationen von CEA auch beim C-Zell-Karzinom der Schilddrüse (143).

Dieses fötale Antigen ist diffus im Zytoplasma und auf der Zellmembran der malignen C-Zellen verteilt und kann durch Immunfluoreszenz oder Immunperoxidasereaktion dargestellt werden. Man findet es dagegen nicht bei normalen oder hyperplastischen Zellen, so daß man dadurch normale oder hyperplastische Zellen von neoplastischen Zellen unterscheiden kann (125).

Der Normalwert für die Serum-CEA-Konzentration bei gesunden Kontrollpersonen liegt unter 2,5 ng/ml (119). Höhere Werte sind verdächtig auf eine der oben aufgeführten Veränderungen. Bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, des Pankreas oder bei Bronchialkarzinomen ist das CEA in 70 - 90 % der Fälle erhöht (103). Man findet aber nur leicht erhöhte Werte bis zu 20 ng/ml. Bei 62 - 92 % (214, 103) der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom jedoch findet man sehr stark erhöhte Werte, die zwischen 9,8 und 70000 ng/ml schwanken können (29, 214). Hohe Spiegel über 40 ng/ml werden allerdings nur bei fortgeschrittenen Stadien beobachtet, also nur bei 12 - 13 % der früh diagnostizierten, lokalisierten Formen, aber bei 56 - 77 % der Fälle mit Fernmetastasen (103). Ansonsten liegen die Werte in der Mehrzahl der Fälle zwischen 5 und 45 ng/ml (119).

Dagegen ist der CEA-Gehalt des Karzinomgewebes vergleichbar dem des Colonkarzinomgewebes und liegt bei 27 - 700 µg/g Gewebe (78).

Die Ursache für den großen Unterschied der Serum-CEA-Konzentration bei gleichem CEA-Gehalt des Karzinomgewebes liegt in der besonders guten Durchblutung der Schilddrüse und der Tatsache, daß es sich um ein Organ mit Hormoninkretion handelt. Während bei den Organen des Gastrointestinaltraktes das CEA wahrscheinlich über den Darm ausgeschieden wird, gelangt das CEA beim medullären Schilddrüsenkarzinom durch die Hormonsekretion in die Blutbahn (119).

Bei Patienten mit benignen Schilddrüsenknoten findet man normale CEA-Spiegel (134), jedoch haben einige Untersuchungen ergeben, daß das CEA nicht nur beim medullären Schilddrüsenkarzinom erhöht sein kann, sondern auch bei 26 % der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, besonders der papillären Karzinome (134) und in fast allen Fällen von undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen (29).

CEA ist also ein wertvoller Tumormarker zur Diagnose des medullären und des entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms (134), aber auch zur Kontrolle des Therapieerfolges und zur Verlaufskontrolle. Die Methode ist jedoch weniger sensitiv als die Calcitoninbestimmung und sollte deswegen nur ergänzend zu dieser Verwendung finden.

Die Nachteile des CEA sind folgende:

1. Geringere Sensitivität, d.h. der Anteil der falsch-negativen Antworten ist höher als beim Calcitonin. Die Methode kann daher zur Frühdiagnose, d.h. zur Erfassung von okkulten Karzinomen und Rezidiven oft nicht gebraucht werden (214, 30).
Während außerdem beim Calcitonin die Möglichkeit besteht, bei normalen basalen Spiegeln die Hormonsekretion durch Kalzium oder Pentagastrin zu stimulieren, ist dies beim CEA nicht möglich (214).
2. Der CEA-Spiegel normalisiert sich postoperativ erst im Laufe von einigen Wochen, während dies beim Calcitonin auf Grund der kürzeren Halbwertszeit sehr rasch erfolgt (30).

Auf der anderen Seite besitzt die Methode den Vorteil, daß der CEA-Spiegel bei benignen Veränderungen, zum Beispiel einer C-Zell-Hyperplasie im Gegensatz zum Calcitonin nicht erhöht ist. Außerdem erhärtet ein hoher CEA- aber normaler basaler und stimulierter Calcitonin-Spiegel den Verdacht auf einen extrathyreoidalen Tumor.

Wenn auch die CEA-Bestimmung die Calcitoninbestimmung bei der Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms nicht ersetzen kann, ist es doch eine weitere ergänzende Untersuchung, die wertvolle Hinweise erbringen kann.

6.6.2.3. Ektope Hormonbildung

Wie andere Tumoren des APUD-Zellsystems hat auch das C-Zell-Karzinom der Schilddrüse die Potenz zur ektopen Hormonbildung (siehe Tab. 18) (121).

Diese Eigenschaft fehlt den sich von den Thyreozyten ableitenden Karzinomen der Schilddrüse (121). Dabei ist das C-Zell-Karzinom eine der häufigsten zu paraneoplastischen Endokrinopathien führenden Primärtumoren (121).

Am häufigsten ist dabei das ektope ACTH-Syndrom. Das C-Zell-Karzinom bildet hierbei außer Calcitonin noch ACTH. Während man früher angenommen hat, daß im Tumor zwei Zellpopulationen existieren, nämlich Calcitonin- und ACTH-bildende Zellen (121), vertritt man heute den Standpunkt, daß eine C-Zelle zur Bildung verschiedener Peptidhormone befähigt sein kann, so daß ACTH in Zellen mit nachgewiesener Calcitoninproduktion gefunden werden kann (70).

Diese ACTH-Produktion führt in über 70 % der Fälle zur Ausbildung der klinischen Zeichen eines Hypercortisolismus, also zur Manifestation eines Cushing-Syndroms.

Ein solches Cushing-Syndrom ist sehr selten und kommt nur in 2 - 4 % der fortgeschrittenen Fälle eines medullären Schilddrüsenkarzinoms vor, stellt aber eine ersthafte Komplikation dar, welche die Prognose sehr verschlechtert. Man rechnet mit einer Überlebenszeit von lediglich 13 Monaten nach Auftreten des ACTH-Syndroms (113), bzw. 4,5 Monaten nach Diagnose eines Cushing-Syndroms (113).

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom steht allerdings in der Gruppe der ACTH-produzierenden Tumoren weit hinten. ACTH wird nämlich paraneoplastisch vorwiegend von Lungenkarzinomen, insbesondere vom spindelzelligen Bronchialkarzinom, von Tumoren des Mediastinums und des Thymus, Tumoren des Pankreas gebildet. Daher spielt dieses Hormon zwar für die klinische Symptomatik eine wichtige Rolle, nicht aber für die Diagnose (105).

Weiterhin gibt es Berichte über die Produktion von Serotonin durch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom verbunden mit einer erhöhten Ausscheidung von 5-Hydroxy-Indolessigsäure im Urin. Man findet dabei erhöhte Serotoninspiegel sowohl im Serum, als auch im Tumorgewebe (105). Über Bildung und Sekretion von Kininen, Histamin und Prostaglandinen wurde ebenfalls berichtet. Während man früher zur Annahme neigte, die drei erstgenannten Hormone würden eine Rolle spielen bei der Entstehung von Durchfällen und Flush-Symptomatik, neigt man heute dazu die Prostaglandine dafür verantwortlich zu machen (169). Für letzteres spricht auch die Tatsache, daß die klinische Symptomatik durch Hemmer der Prostaglandin-Synthese, wie Aspirin oder Indomethacin gebessert werden kann (169).

Außerdem hat man Fälle beobachtet, in denen der Tumor einen die Prolaktinproduktion stimulierenden Faktor (PRL-SA) sezerniert und somit zur Galaktorrhoe führt (121).

Auch Produktion von Insulin (121) und von Corticotropin Releasing Factor (CRF) durch das C-Zell-Karzinom wurden beschrieben (105).

Hormon	Klinische Manifestation
ACTH	Ektopes Cushing-Syndrom
Serotonin	
Kinine	
Histamin	
Prostaglandine	Diarrhoe
PRL-SA	Galaktorrhoe
Insulin	
CRF	

Tab. 18: Ektope Hormonbildung des C-Zell-Karzinoms (121)

6.6.2.4. Histaminase

Histaminase ist ein Enzym, welches die Desaminierung von Histamin in den Geweben katalysiert. Eine erhöhte Histaminase-Aktivität findet sich in den Nieren und im Ileum (6).

Außerdem produziert auch die Plazenta hohe Mengen dieses Enzyms. es findet sich in erhöhter Konzentration im Serum bei Schwangeren bereits ab dem 9. - 28. Tag nach der Ovulation und bleibt während der ersten 6 Monate erhöht (7).

Untersuchungen von Malignomen haben gezeigt, daß eine erhöhte Histaminase-Aktivität nur im medullären Schilddrüsenkarzinom zu finden ist (6).

Baylin et al (6) haben für die Histaminase-Aktivität im Primärtumor Werte zwischen 260 und 4100 units/g Gewebe gemessen, im Vergleich zu 20 - 1735 units/g im Nierengewebe und im Intestinum und schließlich maximal 50 units/g für andere normale oder auch tumoröse Gewebe.

Histaminase ist aber nicht nur im Primärtumor zu finden, sondern auch überall dort wo mikroskopische Herde eines C-Zell-Karzinoms oder auch größere Metastasen gefunden wurden, so zum Beispiel in der Schilddrüse, Lunge, Leber, Hypophyse, Ovar, Pankreas (6).

Die Quelle für die Bildung von Histaminase beim medullären Schilddrüsenkarzinom scheint in den Tumorzellen selbst zu liegen (7). Daher finden sich erhöhte Werte zunächst im Karzinomgewebe. Bei fortgeschrittenem Stadium jedoch mit einer hohen Syntheserate des Enzyms findet sich auch im Serum eine erhöhte Histaminase-Aktivität (6).

Nach Baylin et al (5) haben ungefähr 50 % der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erhöhte Serum-Histaminase-Werte, und 70 % dieser Patienten haben ein fortgeschrittenes Stadium mit Metastasen (5).

Die Bestimmung der Histaminase-Aktivität stellt also eine wertvolle diagnostische Methode dar. Sie erfüllt folgende wichtige Aufgaben:

1. Histaminase ist ein brauchbarer Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Diese Tatsache erlangt vor allem auch dann Bedeutung, wenn das medulläre Schilddrüsenkarzinom durch mikroskopische oder histologische Untersuchungen nicht identifiziert werden kann, da das für diesen Karzinomtyp spezifische Amyloid nicht nachweisbar ist.

2. Die Methode ist zur Screening-Untersuchung bei familiär belastender Anamnese oder beim Bestehen eines Phäochromozytoms geeignet.
3. Abnorme Histaminase-Aktivität kann bei therapierten Patienten einen wichtigen Hinweis auf die Entstehung von Metastasen geben.
4. Schließlich kann die Methode zur Verlaufskontrolle, d.h. zur Bestimmung des Therapieerfolges bei Chemotherapie eingesetzt werden (7).

6.6.2.5. Somatostatin

Somatostatin ist ein Tetradekapeptidhormon, welches die Sekretion von zahlreichen Hypophysenhormonen und Pankreashormonen hemmt. Es kommt hauptsächlich an zwei Stellen vor: dem Nervensystem und dem gastroenteropankreatischen System. Man findet es in größeren Konzentrationen im Hypothalamus, aber auch im restlichen Hirngewebe, in sensiblen Neuronen, gastrointestinalen endokrinen Zellen und D-Zellen der Pankreasinseln (172). Über das Vorkommen von Somatostatin in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse findet man in der Literatur widersprüchliche Aussagen. Manche Autoren bestätigen das Vorkommen von Somatostatin in der normalen Schilddrüse (172), während andere Autoren hier kein Somatostatin nachweisen können (195). In jedem Falle stellen Somatostatin-produzierende Zellen nur einen kleinen Prozentsatz der C-Zell-Population dar. C-Zellen, die Somatostatin produzieren, enthalten außerdem auch Calcitonin, so daß Somatostatin nicht von einer spezifischen Zellpopulation gebildet wird (217). Allerdings sind sich die Autoren in dieser Hinsicht nicht einig. Capella et al (32) fanden im Zuge ihrer licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen verschiedene Zelltypen, von denen der Typ I Somatostatin produzieren soll (32).

Die normalen Plasmaspiegel für Somatostatin liegen im Mittel bei 12 pg/ml (176) und erreichen höchstens Werte um 37 pg/ml (172). Das medulläre Schilddrüsenkarzinom produziert als Abkömmling des APUD-Zellsystems auch in größeren Mengen Somatostatin. Man findet bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom im Mittel Werte zwischen 120 und 328 pg/ml (176).

Roos et al (172) berichten über sehr stark erhöhte Konzentrationen von 136 - 6150 pg/ml.

Die Somatostatinfreisetzung kann durch Infusion von Arginin 0,5 g/kg Körpergewicht, innerhalb von 30 Minuten sowohl im Gesunden als auch beim medullären Schilddrüsenkarzinom auf das 2 - 3-fache gesteigert werden (176).

So erhält man bei einer normalen Schilddrüse eine Erhöhung der Somatostatin-Konzentration von 12,9 pg/ml auf 21,1 pg/ml (176), während beim medullären Schilddrüsenkarzinom die Werte von 58 pg/ml auf 215 pg/ml ansteigen (176).

Somatostatin-produzierende Zellen können auch durch Immunfluoreszenz im Schilddrüsengewebe nachgewiesen werden. Saito et al (176) haben gezeigt, daß die Messung der Somatostatin-Konzentration im Plasma einen möglichen Weg zur Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms, zur Verlaufskontrolle und zur Überwachung des Therapieerfolges darstellt.

Die Konzentration von Somatostatin fällt nämlich nach Resektion des Tumors auf normale Werte und bleibt auch niedrig, falls kein Rezidiv auftritt. Sie steigt aber wieder an sobald Metastasen auftreten.

Wird der Tumor nicht vollständig entfernt, fällt die Konzentration zwar, bleibt aber erhöht entsprechend dem verbliebenen Tumorrest (176).

Erhöhte Somatostatin-Konzentrationen findet man allerdings nicht nur beim medullären Schilddrüsenkarzinom, sondern auch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, bei einigen Tumoren des APUD-Zellsystems und beim Somatostatinom, einem Tumor der D-Zellen des Pankreas (172).

Daher hat diese Methode bis heute wenig klinische Relevanz. Sie dient vielmehr der Erforschung und dem Verständnis des Ursprungs des C-Zell-Karzinoms vom APUD-Zellsystem (172).

6.7. Andere spezifische und unspezifische Tumormarker beim Schilddrüsenkarzinom

Für die Diagnostik und Verlaufskontrolle des Schilddrüsenkarzinoms haben die drei Tumormarker Thyreoglobulin, Calcitonin und CEA derzeit größte Bedeutung erlangt. Auf der Suche nach neuen, zusätzlichen Markern sind Substanzen wie das TPA (Tissue Polypeptide Antigen), das Immunglobulin E (IgE), das Ferritin (SF), das Alpha-Fetoprotein (AFP), das Beta-Choriongonadotropin (β -HCG) und das Tennessee Antigen (Tenna Gen) in der Diskussion (Tab. 19).

Das TPA ist ein Polypeptid, welches Bestandteil der Zellmembran ist und bei proliferierenden Tumoren zu erhöhten Serumkonzentrationen führt. So findet man erhöhte Serumwerte von TPA beim Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Hypernephrom, bei gynäkologischen Tumoren, sowie beim Harnblasen- und Hodenkarzinom. Bei all diesen Tumoren erweist sich das TPA hinsichtlich Sensitivität sogar dem CEA überlegen (161). Auch betreff des Schilddrüsenkarzinoms hat sich eine gewisse Eignung zur Verlaufskontrolle erwiesen. Bei Patienten mit Metastasen eines papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms ergeben sich nämlich etwas höhere Werte. Die individuellen Unterschiede spielen sich jedoch fast ausschließlich im Normbereich ab. Daher kann nur die Beobachtung des intraindividuellen Verlaufs zu verwertbaren diagnostischen Aussagen führen (161).

Bei der Verwendung des IgE als Tumormarker sind in erster Linie Geschlechtsunterschiede zu berücksichtigen. Außerdem wirkt sich die Tatsache als nachteilig aus, daß bei proliferierenden Tumoren sowohl Erhöhung als auch Erniedrigungen der IgE-Spiegel zu erwarten sind (161). So fand man beim papillären und beim metastasierenden anaplastischen Karzinom signifikant höhere Werte. Dagegen lagen die Werte bei Patienten mit Metastasen eines follikulären Karzinoms unterhalb des Normbereichs. Dieser Befund könnte auf eine unterschiedliche Abwehrreaktion des Immunsystems bei den histologischen Tumortypen hindeuten. Da man allerdings bei malignen Tumoren ein und desselben Typs sowohl ansteigende als auch absinkende IgE-Spiegel feststellen konnte, führt nur die intraindividuelle Verlaufskontrolle zu verlässlichen Ergebnissen (161).

Erhöhte Spiegel des SF sind vor allem bei Leukämien, Lymphomen und Leberkarzinomen zu finden. Auch Patienten mit Metastasen eines follikulären, papillären oder anaplastischen, nicht aber eines C-Zell-Karzinoms, haben im Mittel signifikant erhöhte Ferritinspiegel. Bei der Bewertung dieser Ferritin-Erhöhung muß jedoch die positive Alterskorrelation des Ferritins berücksichtigt werden. Somit sind von vornherein bei den im Mittel älteren Patienten mit Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms höhere Ferritinspiegel zu erwarten. Es können demnach auch nur intraindividuelle Verlaufskontrollen gewisse Hinweise auf eine eventuelle Progredienz des Karzinoms ergeben (161).

Das AFP und das β -HCG sind spezifisch für embryonale Tumoren. Das AFP kam bisher besonders beim primären Leberzellkarzinom und bei Lebermetastasen eines anderen Primärtumors zum Einsatz. Es ist wie das β -HCG physiologischerweise während der Schwangerschaft vermehrt im Serum nachweisbar.

Das β -HCG ist ein Tumormarker vor allem bei trophoblastischen Tumoren und anderen Malignomen der Keimdrüsen, aber auch der Bronchien und der Leberzelle.

Das Tenna Gen ist besonders bei colorectalen Karzinomen zu finden, also bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, aber auch der Leber, der Lunge, des Pankreas, sowie bei Leukämien (161).

Untersuchungen von Reiners et al haben jedoch bis zum derzeitigen Zeitpunkt keine Brauchbarkeit dieser Tumormarker für die Verlaufskontrolle des Schilddrüsenkarzinoms ergeben (161).

Tumormarker	Histologischer Tumortyp
1. <u>Spezifisch</u>	
Thyreoglobulin	differenziertes Schilddrüsenkarzinom
Calcitonin	medulläres Schilddrüsenkarzinom
CEA	medulläres und undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom
2. <u>Bedingt brauchbar</u>	
Histaminase	medulläres Schilddrüsenkarzinom
Somatostatin	medulläres Schilddrüsenkarzinom
TPA	papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom
IgE	papilläres und undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom
Ferritin	follikuläres, papilläres und undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom
3. <u>Ungeeignet</u>	
AFP	
β -HCG	
Tenna Gen	

Tab. 19: Spezifische und unspezifische Tumormarker bei den verschiedenen histologischen Tumortypen der Schilddrüse

6.8. Tumorspezifische Antigene und Antikörper

Aus histologischen Untersuchungen geht hervor, daß Schilddrüsenkarzinome, insbesondere das papilläre Schilddrüsenkarzinom in bis zu 50 % der Fälle (1) mit einer fokalen oder diffusen Lymphozyteninfiltration des Tumors und des umgebenden Thyreoideagewebes einhergehen. Dichte und Ausdehnung des lymphozytären Infiltrates korrelieren offenbar mit einer höheren kumulativen Überlebensrate und einem verminderten Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Auf Grund dieser Befunde wurde die Hypothese aufgestellt, daß diese Begleit-Thyreoiditis Ausdruck einer Abwehrreaktion des Organismus gegen die Neubildung sei. Mit Hilfe dieser Theorie kann möglicherweise auch die Tatsache erklärt werden, daß Patienten, die in ihrer Kindheit oder Jugend im Mediastinum oder in der Halsgegend bestrahlt wurden, eine erhöhte Inzidenz neoplastischer Erkrankungen der Schilddrüse haben. Denn die deutliche Lymphopenie dieser Patienten, die mit der Strahlenschädigung des Thymus in Zusammenhang gebracht wird, würde die Beobachtung verständlich machen, daß in ihrer Jugend bestrahlte Träger von Schilddrüsenkarzinomen deutlich weniger Antikörper gegen Thyreoidea-Antigene produzieren als nicht bestrahlte Karzinompatienten (94).

Die Meinungen über die Existenz einer spezifischen immunologischen Tumorüberwachung und die Wirksamkeit einer Immunabwehr gegen neoplastisch veränderte Zellen gehen allerdings noch weitgehend auseinander.

Eine wichtige Voraussetzung für das Zustandekommen einer spezifischen Immunantwort gegen Tumorzellen ist das Vorhandensein tumorassoziierter Antigene. Als immunogen wirkende Substanzen in der Schilddrüsen kommt in Frage das Thyreoglobulin, das "zweite Kolloid-Antigen", das "mikrosomale Antigen", mitochondriale Antigene, Thyroid Cell Surface Antigen "TCSA" und membranassoziierte Rezeptoren wie zum Beispiel die TSH-Rezeptoren (94).

Nach Untersuchungen von Amino et al (1) findet man bei 30 % aller Schilddrüsenkarzinome Antikörper, wie zum Beispiel in 14 % der Fälle Antithyreoglobulin-Antikörper, oder antimikrosomale Antikörper. Jedoch fehlen in der Literatur Angaben über den erfolgreichen Nachweis tumorspezifischer Schilddrüsen-Antigene.

7. EPIDEMIOLOGIE DER SCHILDDRÜSENMLIGNOME

7.1. Häufigkeit der Struma maligna

Malignome der Schilddrüse zählen zu den seltenen Tumoren. Angaben über die Häufigkeit der Struma maligna bezogen auf die Gesamtmalignomrate in der Bevölkerung variieren sehr stark in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren (Tab. 20).

Die größte Rolle spielt dabei die Art des Untersuchungsgutes, wofür Unterschiede in den Selektionsprinzipien verantwortlich sind (116). Auch Unterschiede in der Interpretation histologischer Befunde, aber auch in der Autopsietechnik haben großen Einfluß auf die Zahl der gefundenen Malignome (116). Letzteres hat große Bedeutung für die Diagnose des papillären Schilddrüsenkarzinoms, welches in einer Vielzahl der Fälle sich nur als kleines okkultes Karzinom präsentiert, mit einem Durchmesser kleiner als 5 mm (56). Nun hängt es von der Genauigkeit der Autopsieuntersuchung ab, ob auch diese kleinen Tumoren miterfaßt werden oder nicht. Auch werden solche Tumoren in einer Struma nodosa viel schwerer gefunden, als in einer gesunden Schilddrüse. Dadurch erklärt sich die Tatsache, daß in Struma-Endemiegebieten oft eine große Anzahl von papillären Karzinomen unentdeckt bleibt (56).

Regional unterschiedliche Häufigkeitsangaben sind vor allem durch das unterschiedliche Jodangebot bedingt. Wie in Kapitel 8.4. dargelegt, spielt das Jodangebot für die Häufigkeit der verschiedenen histologischen Tumortypen eine wichtige Rolle. So ist in Jodmangelgebieten vor allem mit dem Auftreten von follikulären Karzinomen zu rechnen. In Gebieten mit reichem Jodangebot überwiegt dagegen das papilläre Schilddrüsenkarzinom. Da anaplastische Karzinome aus follikulären Karzinomen hervorgehen können, ist in Regionen mit mangelhaftem Jodangebot, dort wo das follikuläre Karzinom überwiegt, vermehrt mit dem Auftreten von anaplastischen Karzinomen zu rechnen.

Auch ist der Altersaufbau einer Bevölkerung von Bedeutung für die Häufigkeitsverteilung der einzelnen histologischen Tumorformen (216). Da das anaplastische Karzinom vorwiegend im hohen Alter, nämlich bei Personen über 50 Jahre zu finden ist, das papilläre Karzinom aber hauptsächlich bei jungen Menschen unter 40 Jahren auftritt, ist dementsprechend bei einer Population mit vorwiegend älteren Personen eine Verschiebung in Richtung undifferenziertes Karzinom zu beobachten, während bei einer Population mit vorwiegend jungem Bevölkerungsaufbau vermehrt papilläre Karzinome zu finden sind.

Eine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten bei neueren Untersuchungen im Vergleich zu älteren Ergebnissen kann auch zu veränderten Angaben führen.

Außerdem spielen auch Unterschiede in der statistischen Bearbeitung von Zahlenmaterial eine Rolle (116).

Auf diese Weise sind die Ergebnisse der verschiedenen Autoren kritisch und unter Berücksichtigung der oben erwähnten Kriterien zu beurteilen. Vergleiche von verschiedenen Untersuchungsgruppen sind daher nur bedingt möglich.

-
- Art des Untersuchungsgutes (klinisches Untersuchungsgut, Autopsiematerial, histologisch-bioptisches Material, Operationskontingent)
 - Unterschiede in der Interpretation histologischer Befunde
 - Genauigkeit in der Autopsietechnik
 - Regionale Unterschiede bedingt durch das unterschiedliche Jodangebot
 - Unterschiede im Altersaufbau der verschiedenen untersuchten Populationen
 - Intensität der Diagnostik
 - Unterschiede in der statistischen Bearbeitung von Zahlenmaterial
-

Tab. 20: Faktoren, welche für die Variationsbreite der Häufigkeitsangaben für das Schilddrüsenmalignom bei den verschiedenen Autoren verantwortlich sind.

Allgemein gilt zunächst, daß klinisch relevante Schilddrüsenmalignome in allen Ländern selten sind. Die Häufigkeit des Schilddrüsenmalignoms unter allen Malignomen wird mit 1 % angegeben. Dies bedeutet eine Inzidenz von 10 - 30 Fällen auf 1 Million Einwohner pro Jahr (116). Höher bis zu mehr als 50 pro 1 Million Einwohner pro Jahr ist die Inzidenz nach zur Zeit bekannten Registern in Kolumbien, Israel, Island und Hawaii, niedriger vor allem in England und Wales (Tab. 21).

Länder	Inzidenz	
	(Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr)	
	männlich	weiblich

Kolumbien	45	66
Hawaii	38	69
Island	18	69
Israel	21	46
USA, Connecticut	12	31
Schweden	12	30
USA, Staat New York	11	26
Finnland	8	23
Norwegen	10	20
England und Wales	5	12

Tab. 21: Inzidenz der Struma maligna und deren Geschlechtsverteilung
in 9 Ländern (nach 116)

In Deutschland liegt die Häufigkeit nach neueren Ermittlungen zwischen 0,49 % und 0,87 % aller Malignome, d.h. die Inzidenz beträgt zwischen 24,0 und 31,5 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr (Tab.22).

Ort	Inzidenz (Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr)	Häufigkeit % aller Malignome
Saarland	24,0	0,49
Hamburg	31,4	0,72
Baden-Württemberg	31,5	0,87

Tab. 22: Inzidenz und Häufigkeit in Prozent aller Malignome der Struma maligna in drei deutschen Bundesländern (nach 116)

Berücksichtigt man die Art des Untersuchungsgutes, so ergeben sich sehr unterschiedliche Häufigkeiten. In nicht selektioniertem Autopsiematerial, wo auch okkulte und latente Malignombefunde miterfaßt werden, findet man 0,08 bis 8 % Malignome (Tab. 23) (116). Sokal fand in einer amerikanischen Sammelstatistik 0,08 % (159). Etwas höher sind die Werte in Europa. So fand Heitz im Baseler Sektionsgut 0,3 % Schilddrüsenmalignome (90), Kind und Egloff fanden für die Schweiz Werte von 0,51 % bzw. 0,54 % und Halter für Zürich 0,56 %. Willis registrierte in Nordirland 0,6 % (77) und Thalmann errechnete für Bern 0,97 % (116). Silverberg und Vidone fanden bei genauer histologischer Untersuchung bei 1,79 % aller Autopsien einen malignen Schilddrüsentumor und zeigen damit, daß routinemäßig nur jedes 20. Malignom entdeckt wird (77). Eine amerikanische Sammelstatistik, die 10 % der amerikanischen Bevölkerung berücksichtigt, gibt an, daß die Häufigkeit von Schilddrüsenmalignomen im Autopsiegut 5,7 % beträgt. Das bedeutet eine Inzidenz von 40 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr (16). Den höchsten Wert von 8 % errechneten Sasaki und Mitarbeiter in Japan (116).

Autor	Untersuchungszeitraum (Jahr der Veröffentlichung)	Häufigkeit (in % aller Sektionen)
Sokal, USA Sammelstatistik (159)	-	0,08
Heitz, Basel (90)	1976	0,3
Kind, Schweiz (77)	1900 - 1964 (1966)	0,51
Egloff, Schweiz (77)	1946 - 1959 (1961)	0,54
Halter, Zürich (77)	1961 - 1973	0,56
Willis, Nordirland (77)	1955 - 1957	0,6
Thalmann, Bern (116)	1954	0,97
Silverberg und Vidone, USA (77)	1966	1,79
Bloomer, USA Sammelstatistik (16)	1970	5,7
Sasaki, Japan (116)	1976	8,0

Tab. 23: Häufigkeit der Struma maligna in % aller Sektionen in einem
unselektionierten Sektionsgut

Die Häufigkeit der Struma maligna im histologisch-biopsischen Untersuchungsgut liegt zwischen 0,07 und 0,45 % (Tab. 24).

Am Pathologischen Institut der Universität München wurde im Untersuchungsmaterial von 1960 bis 1975 ein Schilddrüsenmalignomanteil von 0,07 % beobachtet (130). Neracher fand in seinem Untersuchungsmaterial, daß die Schilddrüsenmalignome 0,09 % ausmachten. Demgegenüber fanden sich im Züricher Biopsiematerial von 1900 bis 1964 0,24 % Malignome und im Berner Material von 1910 bis 1950 0,45 % (80).

Autor	Untersuchungs- zeitraum	Häufigkeit (in % des Biopsiematerials)
Löhrs München	1960 - 1975	0,07
Neracher Zürich	1962 - 1973	0,09
Kind Zürich	1900 - 1964	0,24
Thalmann Bern	1910 - 1950	0,45

Tab. 24: Häufigkeit der Struma maligna im histologisch-biopsischen Untersuchungsmaterial

Am höchsten liegt die Häufigkeit der Struma maligna in einem durch Zuweisung selektionierten chirurgischen Krankengut. Im Schnitt beträgt die Häufigkeit der Struma maligna bezogen auf operierte Strumen 6,7 % (159). Es wurden aber auch Werte bis zu 30 % beschrieben (115). Solch extreme Werte sind aber ausschließlich auf eine starke Selektion des Krankengutes zurückzuführen.

Einige Angaben aus der Literatur sind in Tab. 25 wiedergegeben.

Autor	Jahr der Publikation	Häufigkeit der Struma maligna (in % aller operierter Strumen)
Heitz (90)	1976	7,0
Krisch (122)	1977	7,0
Hanke (159)	1973	4,2
Behrs (159)	1957	4,9
Fuchsig (159)	1968	4,6
Huber (159)	1956	1,5
Naegeli (159)	1956	2,0
Richard (159)	1953	1,1
Tuohimaa (159)	1967	2,2
Zittel (159)	1968	10,9
Zukschwerdt (159)	1968	11,7
Kendall (159)	1969	20,3

Tab. 25: Häufigkeit der Struma maligna in Prozent aller operierten Strumen

7.2. Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Tumorformen

Unabhängig von geographischen Unterschieden sind weltweit 95 % aller Schilddrüsenmalignome Karzinome (Tab. 26).

Dabei machen die differenzierten Karzinome, d.h. follikuläre und papilläre Karzinome 60 - 75 % aus. Auf die undifferenzierten entfällt ein Anteil von 15 - 30 %, auf die medullären ein Anteil von rund 3 % und auf das Plattenepithelkarzinom 0,2 - 1,1 %. Die Sarkome sind mit einer Frequenz von weniger als 1 % ausgesprochene Raritäten (115). Auf die restlichen Tumorformen entfallen 4 - 9 %, wobei für das maligne Hämangioendotheliom eine Häufigkeit von rund 5 % angegeben wird (153).

Tumorgruppe (nach WHO-Klassifizierung)	Häufigkeit (in % aller Schilddrüsenmalignome)
Karzinome	95,0
Karzinome der Thyreozyten	
differenziert	60,0 - 75,0
undifferenziert	15,0 - 30,0
Karzinome der C-Zellen	3,0
Plattenepithelkarzinome	0,2 - 1,1
Sarkome	<1,0
Verschiedenartige Malignome	4,0 - 9,0
Nicht klassifizierbare maligne Tumoren	
Tumorähnliche Veränderungen	
Metastasen extrathyreoidaler Tumoren	

Tab. 26: Häufigkeit der in der WHO-Klassifizierung angegebenen Tumorgruppen in % aller Schilddrüsenmalignome

Die zahlenmäßig größte Bedeutung haben also die Karzinome der Thyreozyten, differenziert und undifferenziert, mit einer Häufigkeit von rund 80 - 95 %.

Dabei werden international die papillären Karzinome am häufigsten beobachtet. Jedoch bestehen erhebliche regionale Unterschiede, die auf dem unterschiedlichen Jodangebot in den einzelnen Gebieten beruhen (128) (Tab. 27).

In kropffreien Gebieten liegt das papilläre Karzinom weit an der Spitze. Zu diesen Gebieten zählen einerseits Nicht-Endemie-Gebiete mit einem ausreichenden Jodangebot in der Nahrung, so wie Gebiete mit einer jahrelangen Jodsalzprophylaxe in der Bevölkerung.

Als Nicht-Endemie-Gebiete zu bezeichnen sind weite Teile der USA, wo Beahrs und Woolner für das papilläre Karzinom 61,3% bzw. 66,0% angeben und für das follikuläre Karzinom 18,3% bzw. 17,2%.

Auch gewisse Gegenden in Finnland und auch Island zählen zu den Nicht-Endemie-Gebieten mit Häufigkeiten für das papilläre Karzinom von 43,7 % bzw. 71 % und für das follikuläre Karzinom von 26,2 % bzw. 10 % (216,116). In England beträgt die Häufigkeit des papillären Karzinoms 45 % und die des follikulären Karzinoms 23 % (116).

Auch in Deutschland gibt es Gegenden mit einem ausreichenden Jodangebot und zwar vor allem in Norddeutschland. So wird für den Raum Berlin papillär 25,5 % angegeben, für den Raum Hamburg 40 %. Für das follikuläre Karzinom entsprechend 6 % und 25 % (129,159). Daß die Werte für das papilläre Karzinom in Deutschland mit 25,5 % und 40 % wesentlich niedriger liegen als in den USA und Finnland mit 61 bis 71 %, liegt wohl an den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden.

In Gebieten mit jahrelanger Jodsalzprophylaxe konnte man einen Gestaltwandel der Struma maligna mit Zunahme der Häufigkeit des papillären Karzinoms bei gleichzeitiger Abnahme der Häufigkeit für das follikuläre Karzinom beobachten. Eine ausgedehnte Jodsalzprophylaxe wurde in den letzten Jahren in der Schweiz, aber auch in Österreich betrieben, wenn auch hier mit weniger großem Erfolg als in Zürich. So liegen in Wien dennoch die follikulären Karzinome an der Spitze mit 46 %, die papillären Karzinome haben nur einen Anteil von 25 %.

Im Züricher Untersuchungsgut liegt aber nach jahrelanger erfolgreicher Jodsalzprophylaxe das papilläre Karzinom mit 33,4 % an der Spitze, gefolgt vom follikulären Karzinom mit 29,7 %. Das Baseler Untersuchungsgut beinhaltet noch Gebiete mit ausgesprochenem Jodmangel, so daß auch hier die Häufigkeit des follikulären Karzinoms mit 39,3 %, die des papillären Karzinoms mit 25,3 % weit übersteigt (90, 122).

Ein Überwiegen des follikulären Karzinoms findet man in ausgesprochenen Jodmangelgebieten, so zum Beispiel im bayerischen Struma-Endemiegebiet, in der Schweiz vor Einführung der Jodsalzprophylaxe, in einigen Teilen der USA und von Finnland. Hier ist die Häufigkeit der follikulären Karzinome mit 45 %, 33 %, 42,5 % und 52 % weit größer als die der papillären Karzinome mit 24 %, 10,7 %, 34,7 % und 24 %.

Vergleicht man die Untersuchungen der Endemiegebiete München und Bern mit den amerikanischen Nicht-Endemie-Gebieten, so läßt sich feststellen, daß dort wo der Anteil der follikulären Karzinome groß ist, auch die Häufigkeit der undifferenzierten Karzinome erhöht ist - München 26,1 %, USA 10,1 %. Eine Erklärung hierfür liefert die Erkenntnis, daß sich anaplastische Karzinome zwar aus follikulären, nicht aber aus papillären Karzinomen entwickeln können.

Tumor- gruppe					
Häufigkeit (in % aller Malignome)	Foll. Ca	Pap. Ca	Anapl. Ca	Med. Ca	Pflasterz. Ca
Endemiegebiet					
München 1960 - 1975 Löhrs, 1980 (130)	45,0	24,0	26,1	3,2	0,7
Finnland Saxen, 1953 (116)	52,0	24,0	24,0	-	-
Iowa, USA Buckwalter, 1969 (116)	42,5	34,7	18,8	4,0	-
Bern Thalmann, 1954 (116)	33,0	10,7	25,4	-	-
Nicht-Endemiegebiet					
Berlin 1962 - 1973 Ranke, 1973 (159)	6,0	25,5	25,5	18,8	-
Hamburg 1962 - 1975 Böcker, 1976 (129)	25,0	40,0	25,0	-	-
England Kilpatrick, 1957 (116)	23,0	45,0	30,0	-	-
Finnland Franssila, 1971 (116)	26,2	43,7	25,3	4,4	-
Island 1944 - 1963 Williams, 1973 (216)	10,0	71,0	12,0	5,0	-
USA 1956 - 1960 Woolner, 1969 (116)	17,2	66,0	10,1	6,7	-

Tab. 27: Fortsetzung nächste Seite

Häufigkeit (in % aller Malignome)	Tumor- gruppe				
	Foll. Ca	Pap. Ca	Anapl. Ca	Med. Ca	Pflasterz. Ca
USA, Rochester 1938 - 1947 Beahrs, 1951 (116)	18,3	61,3	17,6	-	-
Gebiete mit Jodsalzprophylaxe					
Basel 1944 - 1973 Heitz, 1976 (90)	39,3	25,3	25,7	1,7	4,0
Zürich 1962 - 1973 Neracher, 1975 (80)	29,7	33,4	23,8	3,1	0,3
Wien 1965 - 1976 Krisch, 1977 (122)	46,0	25,0	27,7	1,0	0,3

Tab. 27: Prozentuale Verteilung der 5 häufigsten Schilddrüsenmalignomformen in Regionen der Erde mit unterschiedlichem Jodangebot.

7.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der Aufschlüsselung aller Schilddrüsenmalignome zeigt sich eine zunehmende Erkrankungshäufigkeit in den höheren Altersgruppen bis zu einem Maximum im 7. Lebensjahrzehnt (129). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für Schilddrüsenkarzinompatienten bei 57 Jahren, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 50 und 70 Jahren. Die Frauen sind mit 55,5 Jahren im Durchschnitt etwas jünger als die Männer mit 58,5 Jahren (80) (Abb. 6).

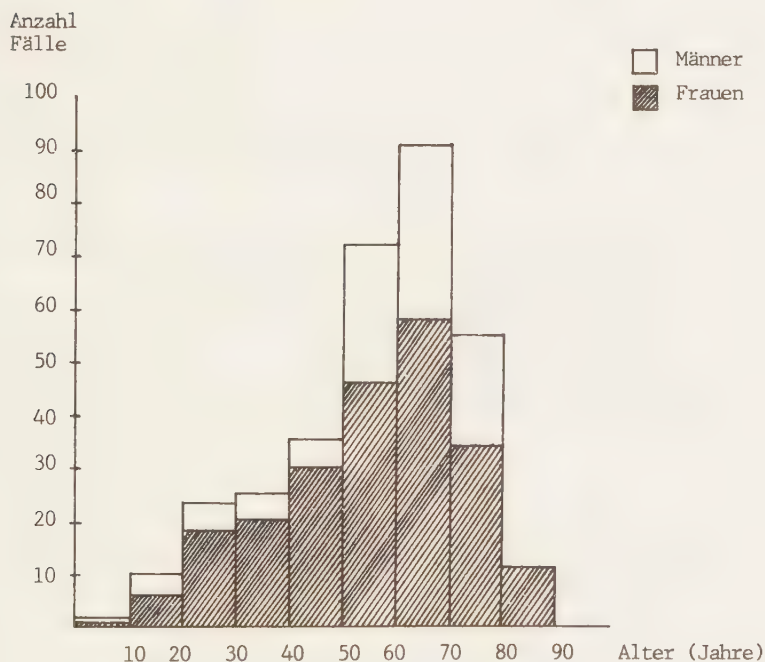


Abb. 6: Alters- und Geschlechtsverteilung von 324 Schilddrüsenmalignomen am Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich (nach 80)

Die Altersverteilung für das papilläre Karzinom zeigt eine breite Streuung von den unteren bis in die höheren Altersgruppen mit einem mittleren Alter von 47 Jahren (130). Die Kurve der Altersverteilung zeigt demnach in einer breiten Spanne zwischen 20 und 70 Jahren einen auffällig flachen Verlauf mit einer starken Beteiligung der Altersgruppen unter 40 Jahren (80, 128) (Abb. 7).

Bei den Frauen sind dabei die jüngeren Jahrgänge zwischen 20 und 30 Jahren, bei den Männern die älteren zwischen 60 und 70 Jahren bevorzugt. Das papilläre Karzinom kommt auch im Kindesalter vor, wo es 70 % aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht (149).

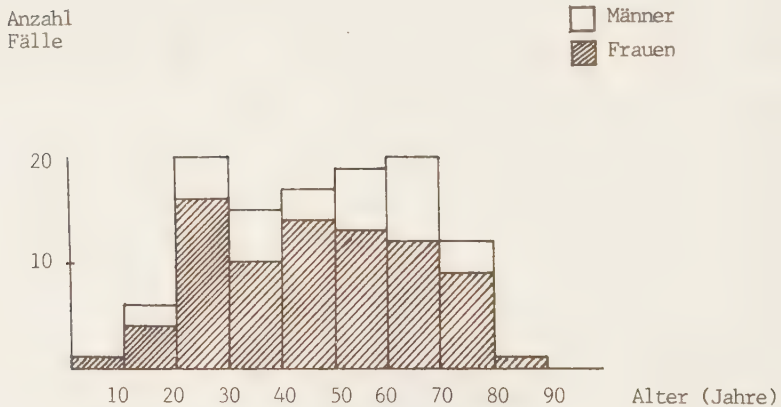


Abb. 7: Alters- und Geschlechtsverteilung des papillären Schilddrüsenkarzinoms im Untersuchungsgut des Instituts für Pathologische Anatomie der Universität Zürich (nach 80)

Die Patienten mit medullärem Karzinom weisen mit 47 Jahren das gleiche Durchschnittsalter auf wie jene mit papillären Karzinomen (80). Sie zeigen eine breite Streuung zwischen 19 und 85 Jahren. Im Gegensatz zum papillären Karzinom sind die Frauen älter als die Männer bei Erkrankungsbeginn (Abb. 8).

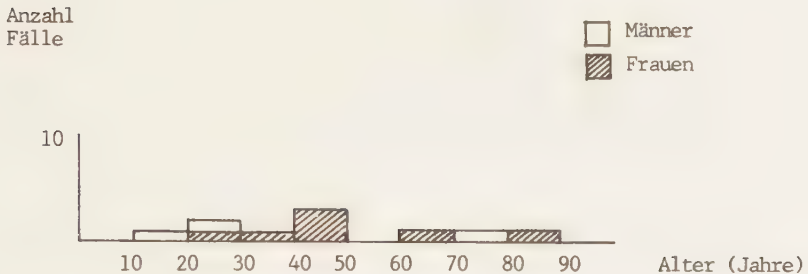


Abb. 8 : Alters- und Geschlechtsverteilung des medullären Schilddrüsenkarzinoms im Untersuchungsgut des Instituts für Pathologische Anatomie der Universität Zürich (nach 80)

Die Altersverteilungskurven der follikulären und undifferenzierten Karzinome haben ein deutliches Maximum im hohen Lebensalter (128). Die Patienten mit follikulärem Karzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein Durchschnittsalter von 59 Jahren. Bei beiden Geschlechtern zeigt sich eine Häufung zwischen 50 und 70 Jahren mit einem Maximum zwischen 60 und 70 Jahren (Abb. 9). Die Frauen haben ein um etwa 6 Jahre niedrigeres Durchschnittsalter als die Männer (80). Die anaplastischen Karzinome haben bei einem Durchschnittsalter der Patienten von 64 Jahren ein deutliches Häufigkeitsmaximum zwischen 50 und 80 Jahren (80) (Abb. 10). Das Erkrankungsalter der Frauen ist dabei im Gegensatz zum follikulären Karzinom etwas größer als bei Männern.

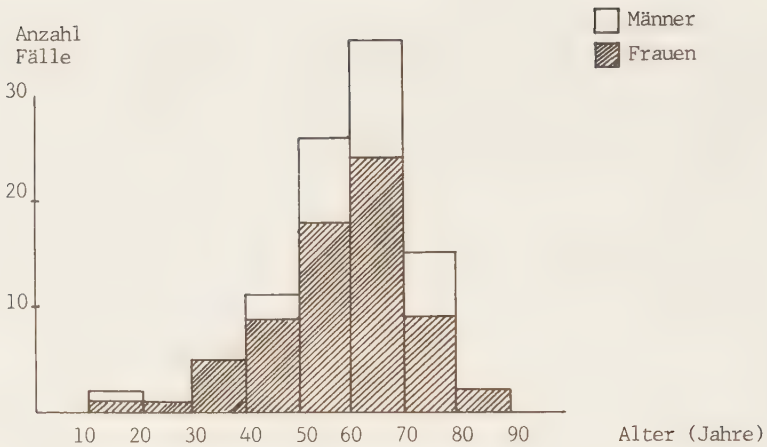


Abb. 9: Alters- und Geschlechtsverteilung des follikulären Schilddrüsenkarzinoms im Untersuchungsgut des Instituts für Pathologische Anatomie der Universität Zürich (nach 80)

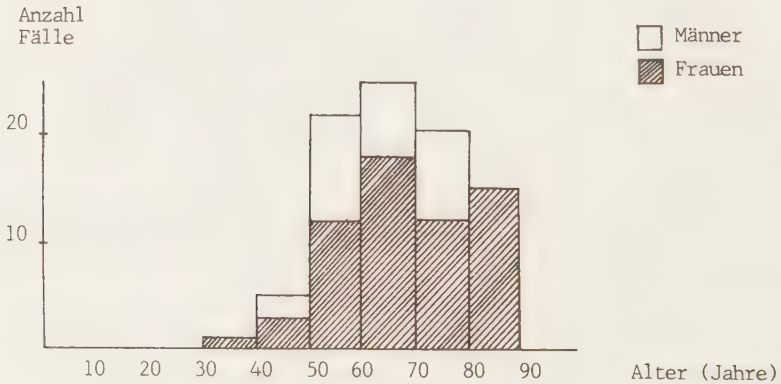


Abb. 10: Alters- und Geschlechtsverteilung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms im Untersuchungsgut des Instituts für Pathologische Anatomie der Universität Zürich (nach 80)

Frauen sind bis zu dreimal häufiger von Schlddrüsenmalignomen befallen als Männer. Dabei nimmt bei Männern die Häufigkeit konstant mit dem Alter zu, während bei Frauen die Erkrankungshäufigkeit im 3. Lebensjahrzehnt stark zunimmt und sich dann weitgehend stabilisiert (181). Das Häufigkeitsverhältnis Frau/Mann weist einen abnehmenden Quotienten in der Reihe papilläres - follikuläres - medulläres - anaplastisches Karzinom auf (80). Einen Vergleich mit Angaben aus der Literatur zeigt Tab. 28.

Autor	Pap. Ca	Foll. Ca	Med. Ca	Anapl. Ca
Woolner, 1961 (zit. in 80)	2,4:1	2,6:1	1,3:1	1,3:1
Cuello, 1969 (zit. in 80)	2,9:1	2,3:1	2,7:1	1,0:1
Franssila, 1971 (zit. in 80)	4,0:1	1,5:1	1,5:1	2,0:1
Cabanne, 1974 (zit. in 80)	1,7:1	2,5:1	0,9:1	1,6:1
Neracher, 1975 (80)	2,9:1	2,5:1	2,3:1	2,0:1
Heitz, 1976 (90)	3,1:1	2,9:1	-	2,2:1
Franssila, 1980 (56)	2,7:1	2,1:1	1,1:1	1,7:1

Tab. 28: Vergleich des Verhältnisses Frauen zu Männer der einzelnen histologischen Schilddrüsenkarzinomformen bei verschiedenen Autoren

Das stärkste Überwiegen weiblicher Patienten wurde beim papillären Karzinom gefunden. In der Altersgruppe von 25 bis 40 Jahren wurden in 88 % der Fälle Frauen gefunden. Auch bei Kindern überwiegt das weibliche Geschlecht mit 62 % Mädchen gegenüber 38 % Jungen (116). Nach Angaben von De Quervain (zit in 25) nähert sich das Verhältnis Frauen/Männer um so mehr 1:1, je mehr man sich dem Zentrum einer schweren Endemie nähert.

Einen Überblick über das Geschlechtsverhältnis in verschiedenen Operations- und Inzidenzstatistiken gibt Tab. 29.

Untersucher	Untersuchungszeitraum	Geschlechtsverhältnis Frauen:Männer
Jodmangelgebiete		
Thalman	1910 - 1950	1,6:1
Wegelin	1911 - 1922	1,4:1
Kind	1900 - 1963	1,4:1
Wahner	1955 - 1963	1,5:1
Bubenhofer	1925 - 1941	1,3:1
Kropffreie Gebiete oder Gebiete mit Jodsalzprophylaxe		
Walther	1961 - 1962	2,9:1
Heitz	1944 - 1973	2,5:1
Verby	1935 - 1965	3,0:1
Wolner	1926 - 1960	2,1:1
Neracher	1962 - 1973	2,1:1

Tab. 29: Geschlechtsverhältnis in verschiedenen Operations- und Inzidenzstatistiken. Ein Vergleich von Jodmangelgebieten mit Gebieten mit Jodsalzprophylaxe oder kropffreien Gebieten (nach 25)

Da in kropffreien Gebieten das papilläre Karzinom die häufigste Tumormorph darstellt und diese bei Frauen am stärksten vertreten ist, verschiebt sich das Geschlechtsverhältnis in diesen Gegenden zu den Frauen. Aber auch beim follikulären und anaplastischen Karzinom nimmt im Zuge der Jodsalzprophylaxe der Anteil der Frauen zu. Wodurch diese Tatsache zu erklären ist bleibt zunächst noch offen (25).

7.4. Häufigkeit der einzelnen TNM-Stadien zum Zeitpunkt der Operation

Zum Zeitpunkt der Operation waren im Untersuchungsgut des Pathologischen Instituts der Universität München (130) von den follikulären Karzinomen 62 % auf die Schilddrüse beschränkt, d.h. im Stadium T_{0-2} und 38 % im Stadium T_3 (Abb. 11). In knapp zwei Dritteln dieser Fälle ging das organüberschreitende Wachstum zu Lasten der gering bis mäßig differenzierten Formen. Bei 21 % der follikulären Karzinome wurden im Operationsmaterial Lymphknotenmetastasen gefunden, entsprechend einem Stadium N_{1-3} . Auch hier überwiegen mit etwa drei Vierteln die geringer differenzierten follikulären Karzinome. Von den 29 % mit Fern- bzw. hämatogenen Metastasen blieb das Verhältnis von differenzierten zu gering differenzierten follikulären Karzinomen etwa gleich. Die papillären Karzinome waren in 55% der Fälle zum Zeitpunkt der Operation auf die Schilddrüse beschränkt. In den restlichen 45 % wurde ein organüberschreitendes Wachstum, also ein Stadium T_3 nachgewiesen. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen ist mit 65 % unter den drei untersuchten Karzinomformen am höchsten. Die Rate an Fernmetastasen beträgt 21 %. Die größte Tendenz zum infiltrativen Wachstum über die Organgrenze hinaus zeigte das anaplastische Karzinom, das in 83 % im Stadium T_3 gefunden wurde. Auch seine Neigung zur Metastasierung erwies sich als hoch. In 58 % der Fälle waren regionäre Lymphknotenmetastasen, in 38 % Fernmetastasen nachweisbar (130).

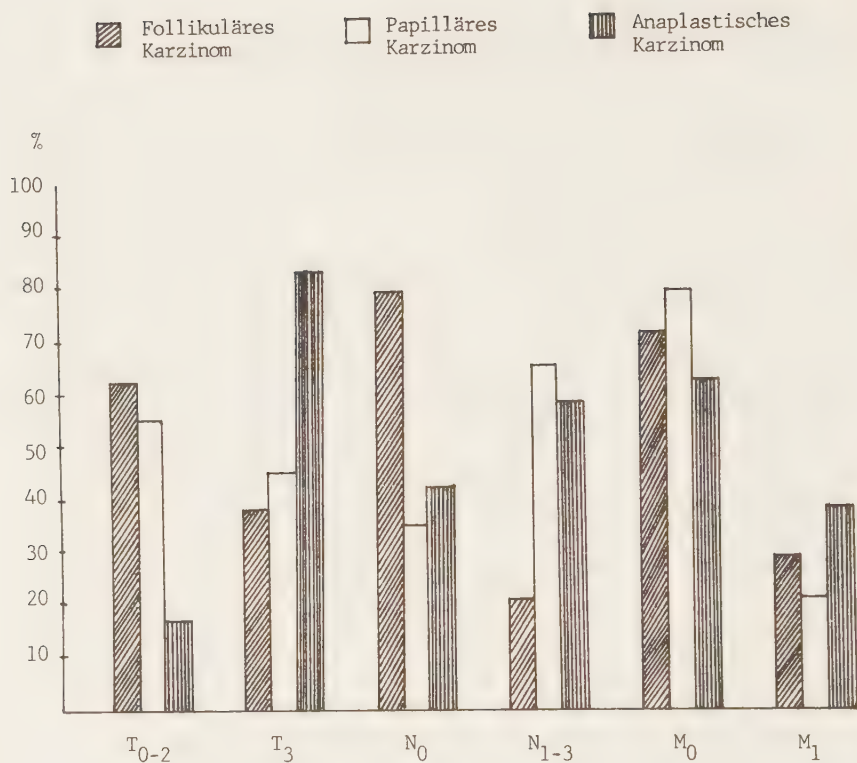


Abb. 11: Tumorausbreitung und Metastasierung nach dem TNM-System im Operationsgut des Pathologischen Instituts der Universität München (nach 130)

7.5. Änderung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Tumorformen innerhalb der letzten 20 Jahre

Um eine mögliche Veränderung in der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Karzinomformen zu erkennen, haben Löhrs (130) und Krisch (122) die Häufigkeit der einzelnen histologischen Tumortypen in unterschiedlichen Zeiträumen untersucht. Es ergab sich dabei eine Zunahme der Häufigkeit der differenzierten Karzinome auf Kosten der undifferenzierten Karzinome. Im Untersuchungsgut von Löhrs stieg der Anteil der follikulären Karzinome von 40 % auf 47,4 %, der papillären Karzinome von 16,7 % auf 27,3 % und der Anteil der anaplastischen Karzinome fiel von 40 % auf 19,6 %, jeweils im Untersuchungszeitraum 1960 - 1969 bzw. 1970 - 1975 (Tab. 30).

Histologischer Tumortyp	Untersuchungszeitraum	
	1960 - 1969	1970 - 1975
(Angaben in % aller Schilddrüsenmalignome)		
Follikuläres Karzinom	40,0	47,4
Papilläres Karzinom	16,7	27,3
Anaplastisches Karzinom	40,0	19,6

Tab. 30: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Schilddrüsenmalignomtypen im Untersuchungsgut des Pathologischen Instituts der Universität München zwischen 1960 - 1969 und 1970 - 1975 (nach 130)

Im Wiener Untersuchungsgut von Krisch stieg der Anteil der follikulären Karzinome von 30 % auf 62 %, der Anteil der papillären Karzinome fiel von 30 % auf 24 % und der Anteil der anaplastischen Karzinome von 40 % auf 14 % (Tab. 31), jeweils in den Untersuchungszeiten 1965 - 1968 bzw. 1973 - 1976.

Histologischer Tumortyp	Untersuchungszeitraum		
	1965 - 1968	1969 - 1972	1973 - 1976
(Angaben in % aller Schilddrüsenmalignome)			
Follikuläres Karzinom	30,0	36,0	62,0
Papilläres Karzinom	30,0	25,0	24,0
Anaplastisches Karzinom	40,0	40,0	14,0

Tab. 31: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Schilddrüsenmalignomtypen im Untersuchungsgut des Pathologisch-Anatomischen Instituts der Universität Wien zwischen 1965 - 1968, 1969 - 1972 und 1973 - 1976 (nach 122)

Es ist schwer zu beurteilen, wodurch diese Häufigkeitsverschiebung verursacht wurde. Allerdings ist es denkbar, daß bedingt durch eine bessere histologische Aufarbeitung und durch eine Zunahme der Anzahl der operierten Kröpfe minimal invasive Tumoren, die wahrscheinlich als Frühstadien deutlich invasiver follikulärer Karzinome aufzufassen sind, häufiger gefunden werden. Außerdem ist bekannt, daß anaplastische Karzinome aus follikulären Karzinomen entstehen können. Die Zunahme der follikulären Karzinome auf Kosten der anaplastischen Karzinome könnte somit dahingehend interpretiert werden, daß die Transformation eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms in ein anaplastisches Karzinom durch eine frühzeitige Operation verhindert wird (122).

7.6. Häufigkeit der Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe

Die Frage des Zusammenhanges zwischen Kropfendemie und Häufigkeit der Struma maligna wird immer noch diskutiert. Die Kropfhäufigkeit in der Schweiz ist seit Einführung der Jodsalzprophylaxe im Jahre 1923 immer mehr zurückgegangen. Bubenhofer und Mitarbeiter (25) sind der Frage nachgegangen, ob sich gewisse Unterschiede in Vorkommen und Häufigkeit einzelner Tumorformen zwischen Perioden vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe nachweisen lassen.

Sie untersuchten die Häufigkeitsverteilung von Schilddrüsenmalignomen zwischen 1925 - 1941 und 1962 - 1973. Dabei nahmen die differenzierten Karzinome von 51 % auf 70 % zu.

Die größte Verschiebung fand sich bei den papillären Karzinomen. Sie haben um das vierfache zugenommen. Die follikulären Karzinome reduzierten sich von 41,8 % auf 29,7 %. Die anaplastischen Karzinome haben von 36,9 % auf 23,8 % abgenommen (Tab. 32 und Abb. 12).

Histologischer Tumortyp	Untersuchungszeitraum	
	1925 - 1941	1962 - 1973
(Angaben in % aller Schilddrüsenmalignome)		
Follikuläres Karzinom	41,8	29,7
Papilläres Karzinom	7,8	33,4
Anaplastisches Karzinom	36,9	23,8
Übrige	13,5	13,1

Tab. 32: Häufigkeitsverteilung von verschiedenen Schilddrüsenmalignomen vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe in der Schweiz (nach 25)

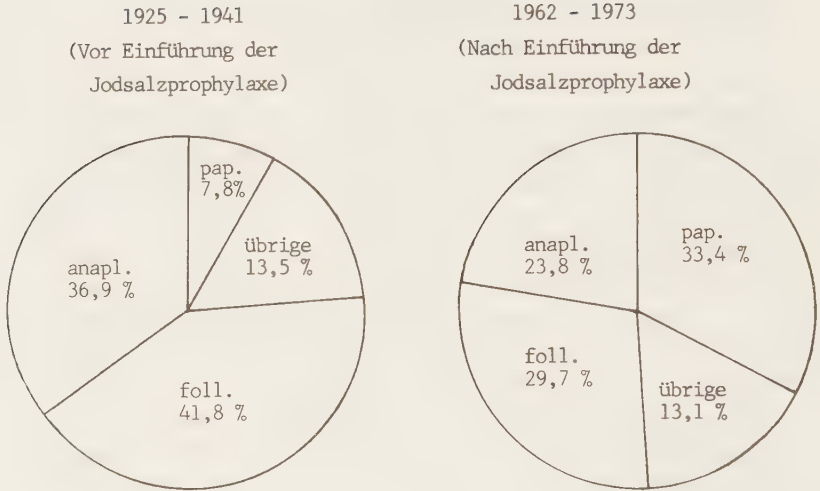


Abb. 12: Relative Häufigkeit der verschiedenen Schilddrüsenmalignomformen vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe in der Schweiz (nach 25)

Diese Zahlen stützen die These, daß in Kropfendemien follikuläre Karzinome die häufigste Tumorform sind. In Gegenden, wo der Kropf selten ist, überwiegen hingegen die papillären Karzinome. Parallel zur Abnahme der Häufigkeit der follikulären Karzinome läuft die Abnahme der Häufigkeit der anaplastischen Karzinome. Langzeitstudien zeigen, daß die Entdifferenzierung von follikulären Karzinomen durch eine chronische TSH-Stimulation wie sie in Jodmangelgebieten vorkommt, gefördert wird (25).

8. ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Die Entwicklung von Schilddrüsenmalignomen vollzieht sich bis zu einem gewissen Grad in Abhängigkeit von physiologischen Mechanismen (116). Das heißt, bis zu einem gewissen Stadium haben alle Wachstumsvorgänge der Schilddrüse, wie Drüsenhyperplasie, benigne und maligne Tumoren, eine weitgehend gleichartige Pathogenese (115). Das geht schon daraus hervor, daß über 90 % aller Malignome epithelialer Natur und über 2/3 von geweblich differenzierter Struktur sind, mit teilweise erheblichen Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegen noch gutartige tumoröse Prozesse (116).

Alle diese Wachstumsprozesse stehen unter der Einwirkung des thyreotropen Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen (115).

Die wesentlichen, in Betracht kommenden pathogenetischen Modelle sind in Tierexperimenten bearbeitet worden und gelten als Basis für die derzeitigen Vorstellungen über die Malignomentwicklung (116).

Alle beinhalten exogen oder auch endogen verursachte Mechanismen, die reaktiv eine langfristig vermehrte TSH-Einwirkung auf die Schilddrüse zur Folge haben (116).

Über eine Anpassungshyperplasie hinaus können bei langdauernder Stimulierung im Tierexperiment knotige und schließlich auch neoplastische Gewebsveränderungen herbeigeführt werden, die sich als autonom und auch als maligne erweisen. Trotz mancher Widersprüche kann man davon ausgehen, daß bei gegebener Disposition und auf dem Boden unterschiedlicher sogenannter mutativer oder initiierender Faktoren, wie chronischer Jodmangel, antithyreoidale Stoffe, Strahleneinwirkung, eine vermehrte Thyreotropineinwirkung auf die Schilddrüse als Co-Faktor ein wesentliches pathogenetisches Bindeglied zwischen benignen und malignen Drüsenveränderungen darstellt (115).

8.1. Tierexperimentelle Befunde zur Tumorphathogenese

Folgende Mechanismen konnten bei Laboratoriumstieren, vornehmlich Ratten, die bis zu 5 % betragende spontane Frequenz von Schilddrüsenkarzinomen steigern:

- langdauernder Jodmangel
- chronische Zufuhr von strumigenen Substanzen
- Bestrahlung mit Radiojod oder Röntgenqualitäten
- die Medikation von Kanzerogenen, zum Beispiel 2-Acetamidofluoren
- eine Kombination der oben angeführten Maßnahmen (116).

Auf einen Jodmangel reagieren die meisten Tierarten mit diffus-hyperplastischen und knotigen Drüsenveränderungen und mit einem bis zu 10mal höher als spontanen Prozentsatz von auch in Lymphknoten und Lungen metastasierenden Karzinomen. Durch eine rechtzeitige Hypophysektomie, sowie eine Zusatzmedikation von Schilddrüsenhormon wird die Karzinomrate reduziert oder auf das spontane Maß normalisiert. Andererseits kann eine Vorbestrahlung der Schilddrüse oder die gleichzeitige Verfütterung von antithyreoidalen Substanzen unter den Bedingungen eines Jodmangels die Karzinomfrequenz unter Jodmangel allein erheblich steigern (116).

Als strumigene Substanzen können antithyreoidale Medikamente, insbesondere Thiouracile bei chronischer Zufuhr wirken. Sie führen zu einer erheblichen Frequenzzunahme an Schilddrüsenkarzinomen bei zugleich diffuser Hyperplasie des Organs. Die gleichzeitige Verabreichung von Östrogenen bewirkt, allerdings erst nach längerer Dauer als 2 Jahren, bei weiblichen Tieren eine wesentlich höhere Malignomrate als bei männlichen Tieren, während Testosteron ohne Einfluß bleibt. Auch die Malignomrate männlicher Tiere wird durch Östrogenzufuhr gesteigert. In diesem Sinne läßt sich die beim weiblichen Geschlecht stets höhere Malignomfrequenz erklären (116).

Die Schädigung der Schilddrüse durch Radiojod oder Röntgenstrahlen ist eine weitere wichtige Ursache für die Kanzerogenese. Appliziert man eine hohe Dosis pro Tier, so wird das gesamte Drüsengewebe zerstört und eine Hypothyreose, nie aber ein Neoplasma beobachtet. Andererseits gelingt es durch sehr geringe Strahlendosen neoplastische Drüsenveränderungen zu erzeugen. Die Bestrahlung bewirkt dabei die Mutation einiger Schilddrüsenzellen, die sich dann unter dem regulären TSH-Einfluß, vor allem aber durch vermehrte TSH-Einwirkung während der weiteren Wachstumszeit in Richtung eines Karzinoms entdifferenzieren (116).

All diese Maßnahmen, also Jodmangel, strumigene Substanzen, darunter auch Östrogene und eine Bestrahlung wirken über eine vermehrte TSH-Produktion in der Hypophyse und eine verstärkte TSH-Inkretion. Mit dem Kanzerogen 2-Acetamidofluoren konnten nur unter den gleichzeitigen Bedingungen eines chronischen Jodmangels oder der Verabreichung von antithyreoidalen Substanzen Karzinome erzeugt werden (116). Bei den tierexperimentell erzeugten Schilddrüsenneoplasmen handelt es sich fast immer um differenzierte oder solide Adenokarzinome, also epitheliale Geschwülste (116). Dabei gibt es in der Tumorphistologie keine Unterschiede zwischen den einzelnen karzinomauslösenden Maßnahmen (116).

Eine zusammenfassende Beurteilung der experimentellen Tumorphathogenese läßt erkennen, daß die Entwicklung von Schilddrüsenmalignomen beim Tier zweierlei Voraussetzungen bedarf: eines "initialen oder mutativen" Faktors (Kanzerogen, Strahleneinwirkung), der in einer begrenzten Population von epithelialen Zellen permanente und irreversible Veränderungen hervorruft, deren DNA-Code so verändert, daß sie auf die wachstumsfördernden Impulse von Thyreotropin, oder auch nur unter normalen Wachstumsbedingungen über eine Hyperplasie hinaus mit geweblicher Entdifferenzierung reagiert.

Daß sich ein Malignom unter normalen Bedingungen nicht äußert, liegt in der geringen mitotischen Aktivität des Schilddrüsenorgans. TSH-Stimulation erhöht aber die Mitoseaktivität und damit die Möglichkeit, daß sich veränderte Zellen teilen und zu Karzinomen entwickeln (181).

Ebenso wie das TSH sind auch andere Hormone, zum Beispiel die Östrogene, keine mutierenden, sondern Promotorkomponenten (116).

Parallelen zum Schilddrüsenmalignom beim Menschen sind nicht zu übersehen, andererseits mit Zurückhaltung zu bewerten (116).

Als gesicherte Basis der Malignompathogenese auch des menschlichen Schilddrüsenkrebses gilt aber, daß dem TSH eine die Tumorentstehung und das Tumorstadium fördernde Rolle zukommt, wobei durch hemmende Maßnahmen in Form der Verabreichung von Schilddrüsenhormonen eine Regression des Tumorstadiums erzielt werden kann (116).

8.2. Schilddrüsenkarzinome nach vorangegangener Röntgenbestrahlung

Zum erstenmal wird 1907 über die Behandlung einer Thymushyperplasie mit Röntgenstrahlen berichtet. Seitdem zählt vor allem in den USA die Bestrahlung der Hals- und Brustregion zu den gängigen therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung von Thymushyperplasie, Lymphknotenschwellungen, Tonsillenhypertrophie, Tonsillitis, Hämangiom, Nävus, Akne, Tinea capitis und Entzündungen der oberen Luftwege (66).

Duffy und Fitzgerald wiesen 1950 zum erstenmal auf einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenkarzinom und vorangegangener Röntgenbestrahlung der Hals- und Brustregion im Kindesalter hin (66). Daraufhin wich man immer stärker von dieser Behandlungsmethode ab.

Von den bis 1961 zu übersehenden Fällen waren etwa 80 %, von den nach 1964 registrierten Fällen, aufgrund einer rückläufigen Behandlungspraxis nur mehr 46 % mit einer Strahlenanamnese in der Kindheit oder Jugend belastet (116). Dagegen hatten nur 11 % der Schilddrüsenkarzinompatienten eine Strahlenanamnese im Erwachsenenalter (201).

Eine Röntgenbestrahlung im Erwachsenenalter ist also weniger gefährlich im Hinblick auf die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms als im Kindesalter (201). Während man früher sogar angenommen hat, daß die Schilddrüse des Erwachsenen gegen eine externe Bestrahlung resistent ist, weiß man heute in Anlehnung der Berichte über Überlebende des Atombombenangriffes von Hiroshima und Nagasaki, daß auch in der Erwachsenenschilddrüse durch ionisierende Strahlen Malignome induziert werden können, wenn auch nicht so häufig wie im Kindesalter (66).

Die Ursache hierfür ist im starken Wachstum der Schilddrüse während der Kindheit zu sehen. Während der präpuberalen Entwicklung herrscht eine starke mitotische Aktivität vor, bei gleichzeitiger vermehrter TSH-Stimulation. Die Bestrahlung wirkt dabei als initialer Faktor, der bei gleichzeitigem Wachstumsstimulus zur Induktion eines Schilddrüsenkarzinoms führen kann, wobei das Fehlen dieses Promotorfaktors nicht zur Entstehung eines Malignoms ausreicht (201). Das Zeitintervall zwischen Bestrahlung und Karzinomentstehung beträgt in der Regel 10 - 20 Jahre. Jedoch werden Malignome auch nach 30 Jahren beobachtet und das Risiko besteht wahrscheinlich ein Leben lang (65).

Das Karzinomrisiko hängt im wesentlichen von der applizierten Strahlendosis ab, wobei in einem Bereich zwischen 50 und 200 rem eine lineare Beziehung zwischen diesen beiden Größen besteht (139, 116, 75, 181).

Das Karzinomrisiko beträgt 4,2 Fälle pro Million Personen pro rem pro Jahr, während das Risiko zur Induktion von Schilddrüsenknoten allgemein 12,3 Fälle pro Million Personen pro rem pro Jahr beträgt (siehe Tab. 33).

Die Dosis von 50 rem kann dabei als untere Grenze angesehen werden, da darunter kaum noch Fälle von Malignomstehungen beschrieben wurden (75). Auch bei einer Dosis größer als 2000 rem ist wohl kaum mehr mit einer Karzinominduktion zu rechnen (66). Dies liegt daran, daß mit Zunahme der Dosis, immer mehr Zellen geschädigt werden und dabei die Fähigkeit zur Teilung verlieren. Solche Zellen können keinen Tumor mehr bilden, auch wenn sie bereits maligne transformiert sind (66). Wenn aber trotzdem ein Karzinom registriert wurde, dann handelte es sich um anaplastische Karzinome (65).

Eine hohe Strahlendosis kann durch den zellschädigenden Effekt zu einem klinischen oder subklinischen Hypothyreoidismus führen. Um die Wirkung einer dabei entstandenen erhöhten TSH-Stimulierung als Promotor-Faktor zu umgehen, sollte man bei Behandlung mit hohen Strahlendosen, zum Beispiel bei einem Morbus Hodgkin, stets eine TSH-Suppression mit Schilddrüsenhormon anstreben (65).

Bei den durch Röntgenbestrahlung induzierten Tumoren handelt es sich bei 70 % der Fälle um papilläre Karzinome (116). Diese sind meistens bilateral und sind in 50 % der Fälle multizentrisch entstandene, kleine Tumoren (185). Der Rest von ca. 30 % der Fälle verteilt sich auf die übrigen Tumortypen. Etwa 80 % der betroffenen Fälle sind weiblichen Geschlechts (116).

	Bestrahlungsdosis (rem)	Inzidenz (Prozent pro Jahr)	Absolutes Risiko (Fälle pro Million Personen pro rem pro Jahr)
Schilddrüsen- knoten	50 - 2000	0,007	12,3
Schilddrüsen- karzinom	50 - 2000	0,006	4,2

Tab. 33: Absolutes Risiko und Inzidenz von Schilddrüsenveränderungen
nach externer Strahlentherapie

8.3. Schilddrüsenkarzinome und Radiojod

Das ^{131}J wird vorwiegend in der Therapie verschiedener Formen der Hyperthyreose, darunter auch des Morbus Basedow, und in der ergänzenden Behandlung der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome angewandt. In der Behandlung der Hyperthyreose ist die Indikation zur Radiojodapplikation allerdings umstritten, einerseits weil 10 - 15 Jahre nach Isotopentherapie das erneute Vorkommen einer Hyperthyreose häufig ist, andererseits weil die Möglichkeit des Zusammenhanges zwischen der vorherigen Radiojodbehandlung und einem sich später entwickelnden Schilddrüsenkarzinom in der Literatur immer häufiger diskutiert wird (3).

Nach den Ergebnissen der Tierversuche können durch die Wirkung von ^{131}J differenziert aufgebaute Karzinome entstehen (3). Auch beim Menschen wurden in Abhängigkeit von der Isotopenmenge und der Behandlungszeit Veränderungen der Schilddrüse beobachtet, so zum Beispiel vergrößerte Zellkerne, gesteigerte mitotische Aktivität, Hyperchromasie, interstitielle Fibrose, zentrale Destruktion, Blutungen, Lymphozyteninfiltration, follikuläre Desquamation, stellenweise ausgeprägte papilläre Hyperplasie. Auch über Chromosomenschädigungen in zirkulierenden Lymphozyten wurde berichtet (3, 75). Aufgrund neuerer klinischer Angaben ist eine maligne Transformation auf dem Boden der genannten Veränderungen durchaus möglich (3).

Außerdem muß bei der Indikationsstellung einer Radiojodbehandlung eines toxischen Adenoms oder einer Hyperthyreose die Möglichkeit des Bestehens eines okkulten Karzinoms in Erwägung gezogen werden, aus dem ein stufenweise in die Umgebung infiltrierendes Karzinom oder ein entdifferenziertes Karzinom resultieren kann (3).

Die Möglichkeit einer Karzinominduktion durch Radiojod ist in jedem Falle von zwei Faktoren abhängig, von der ^{131}J -Dosis und vom Alter des mit ^{131}J behandelten Patienten.

Es gilt als erwiesen, daß diagnostische ^{131}J -Dosen von bis zu 1900 rem keine Erhöhung des Malignomrisikos bewirken. Es hat sich zwischen bestrahlten und unbestrahlten Personen keine Differenz in der Häufigkeit von benignen oder malignen Schilddrüsenknoten ergeben (139).

Ebenfalls als wirkungslos in der Pathogenese des Schilddrüsenmalignoms sind ferner ^{131}J -Dosen von mehr als 60000 rem zu bewerten, und zwar wegen der komplett destruierend-ablativen Wirkung (116).

Eine gewisse Bedeutung für die Entstehung von Schilddrüsenknoten haben allerdings ^{131}J -Dosen um den Bereich von etwa 9000 rem.

Dobyns und Mitarbeiter (zit. in 139) fanden bei Erwachsenen bei einer Bestrahlungsdosis von 8755 rem für tastbare Knoten eine Inzidenz von 0,45 % pro Jahr, gegenüber einer Inzidenz von 0,08 % pro Jahr bei einer unbestrahlten Kontrollgruppe. Das absolute Risiko für die Entstehung von tastbaren Knoten lag bei 0,11 Fällen pro Million Personen pro rem pro Jahr (139). Die Karzinominzidenz lag bei 0,05 % pro Jahr verglichen mit 0,01 % pro Jahr bei unbestrahlten Personen. Das Karzinomrisiko errechnete sich zu 0,05 % Fällen pro Million Personen pro rem pro Jahr (siehe Tab. 34).

Untersuchungen von Kindern zwischen ein und 20 Jahren haben eine Inzidenz für Schilddrüsenknoten von 0,57 % pro Jahr und für Karzinome von 0,06 % pro Jahr ergeben. Dies entspricht einem absoluten Risiko von 0,23 Fällen pro Million Personen pro rem pro Jahr für Schilddrüsenknoten und einem absoluten Risiko für Karzinome von 0,06 Fällen pro Million Personen pro rem pro Jahr (139).

Daraus ist abzuleiten, daß Jugendlichen-Schilddrüsen auf eine Strahleninkorporation etwa 2mal häufiger als die von Erwachsenen mit gutartigen knotigen Neubildungen reagieren, während ein eventuelles Malignomrisiko altersunabhängig ist.

Bestrahlungsdosis (rem)		Inzidenz (Prozent pro Jahr)		Absolutes Risiko (Fälle pro Million Personen pro rem pro Jahr)
		Bestrahlte Gruppe	Kontroll- gruppe	
Schilddrüsenknoten	Erwachsene	0,45	0,08	0,11
	Kinder	0,57		0,23
Schilddrüsenkarzinom	Erwachsene	0,05	0,01	0,05
	Kinder	0,06		0,06

Tab. 34: Inzidenz und absolutes Risiko von Schilddrüsenveränderungen nach Radiojodbestrahlung

Vergleicht man bei Kindern das Karzinomrisiko durch Radiojodbehandlung und Röntgenbestrahlung, nämlich 4,2 und 12,3 Fälle pro Million Personen pro rem pro Jahr, so kann man feststellen, daß die Röntgenbestrahlung bei der Karzinominduktion etwa 70mal effektiver ist als ^{131}J (139).

8.4. Chronischer Jodmangel und endemische Strumen

Ein chronisches Joddefizit, wie es in Jodmangelgebieten zu finden ist, führt über einen verstärkten TSH-Einfluß zur Ausbildung von endemischen Strumen. Die Frage über die Auswirkungen einer verstärkten thyreotropen Stimulation auf die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen, bzw. auf das Entartungsrisiko der adenomatösen Schilddrüsenhyperplasie oder des Knotenkropfes, stellt ein wesentliches Problem in der Ätiologie der Struma maligna dar, zumal widersprüchliche Ergebnisse vorliegen (128). Umstritten ist bereits die Frage, ob in Kropfendemien Schilddrüsenkarzinome häufiger vorkommen als in Nicht-Endemie-Gebieten (123). So wurde von einigen Autoren in Kropfregionen, also Jodmangelgebieten, eine gegenüber Nicht-Endemie-Gebieten um ein Vielfaches erhöhte Struma maligna-Häufigkeit beobachtet (201, 128). Und zwar fand sich in Gegenden mit endemischer Struma eine erhöhte Häufigkeit von follikulären und anaplastischen Karzinomen (181). Taylor (zit. in 123) glaubt, daß die Mortalität an Schilddrüsenkarzinomen in der Schweiz, also einem Endemiegebiet, 10mal höher ist, als in England, einem Nicht-Endemie-Gebiet.

In diesem Sinne gingen erste Erörterungen über die Pathogenese von Schilddrüsenmalignomen davon aus, daß die anhaltende TSH-Einwirkung zur malignen Degeneration langbeständiger Strumen führen könnte (116). Daß dem nicht so ist, zeigte sich in der Folgezeit durch neuere Vergleichsuntersuchungen (116). Als erstes hat man festgestellt, daß am häufigsten ein nichttoxischer Solitärknoten und besonders selten eine diffuse hyperthyreotische Struma maligne sind. Systematische histologische Schilddrüsenuntersuchungen haben ergeben, daß 65 - 71 % aller Schilddrüsenmalignome in ansonsten unauffälligen, also nicht kropfig oder knotig veränderten Drüsen entstehen. Dieser Sachverhalt schließt zumindest als Regel die Entstehung eines Malignoms auf dem Boden einer benignen Struma weitgehend aus.

In die gleiche Richtung weist auch die gegenüber Erwachsenen ungleich höhere Malignomrate unter den Solitärknoten von Jugendlichen (116). Außerdem haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß gerade in großen Endemiegebieten mit erwiesenem Jodmangel und vermehrter TSH-Stimulierung der Strumen, wie Indien und Australien, die Malignomfrequenz nicht erhöht ist, so daß sich kein Zusammenhang zwischen chronisch hyperplastischen und neoplastischen Prozessen nachweisen läßt (116, 220). Sicherlich ist in Endemiegebieten eine größere Koinzidenz zwischen Knotenstruma und Schilddrüsenkarzinom zu beobachten. Doch dies ist allein auf die größere Häufigkeit der Knotenstrumen zurückzuführen und bedeutet keinen ätiologischen Zusammenhang (76).

Darüber hinaus ergab sich, daß auch die hocheffektive Jodprophylaxe mit Beseitigung von Kropfendemien in verschiedenen Erdteilen keineswegs die Häufigkeit von Schilddrüsenmalignomen beeinflusst bzw. reduziert hat (116).

So blieb die Gesamthäufigkeit des Schilddrüsenkarzinoms nach Einführung der Jodprophylaxe in der Schweiz gleich groß (128). Denn während es zu einer absoluten Abnahme von gutartigen Knotenstrumen kommt, werden gleichzeitig sogar relativ zur Anzahl der Knotenstrumen mehr Schilddrüsenmalignome registriert (116).

Eine weitere Tatsache spricht gegen einen ätiologischen Zusammenhang zwischen TSH-Einfluß und maligner Entartung von Knotenstrumen.

Nur in 10 % der Schilddrüsenmalignome findet man zum Zeitpunkt der Diagnose einen erhöhten TSH-Spiegel (59). Die meisten Autoren aber berichten über normale TSH-Werte (181, 38). Außerdem ist es sehr unwahrscheinlich, daß ein erhöhter TSH-Spiegel bei Patienten mit einer Struma über längere Zeit besteht, denn solche Patienten werden heutzutage rechtzeitig mit Schilddrüsenhormon behandelt. Bei der endemischen Struma normalisiert sich der TSH-Spiegel zudem von selbst durch kompensatorisches Wachstum der Schilddrüse und Zunahme der Schilddrüsenfunktion (38).

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß die in Endemiegebieten eventuell doch vorhandene größere Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen wohl nicht durch den Jodmangel allein, also durch den TSH-Einfluß bedingt ist.

Dem TSH kommt als Karzinogen keine Bedeutung zu, wohl aber eine gewisse geschwulstfördernde Eigenschaft. Ausgehend von dieser Tatsache und von der Feststellung, daß benigne Adenome meistens einen follikulären Aufbau zeigen (116) und daß follikuläre Karzinome in ihrem Wachstum TSH-abhängig sind (38), läßt sich die Beobachtung deuten, daß bei Jodmangel ein Gestaltwandel in Richtung auf eine relative Zunahme der follikulären Karzinome zu Lasten der papillären Karzinome zu finden ist (116).

Für undifferenzierte Karzinome und nichtepitheliale Malignome wurde ohnehin kein gutartiges kropfiges Vorstadium angenommen (116). Eine geringere Struma maligna-Sterblichkeit in Nicht-Endemie-Gebieten könnte womöglich durch die bessere Prognose des dort relativ häufigeren papillären Karzinoms erklärt werden. Sie könnte andererseits auch dadurch zustandekommen, daß einzelne Knoten und damit auch mehr Karzinomfrühstadien in Nicht-Endemie-Gebieten vorzeitiger erkannt und entfernt werden als in endemischen Kropfregionen, wo einerseits nicht jeder Schilddrüsenknoten extirpiert werden kann (128), andererseits die Bevölkerung eine Geschwulst am Hals als normal betrachtet und erst spät zum Arzt geht (123).

Begutachtet man unter diesen Eindrücken die einschlägige Literatur, so ergibt sich, daß für die große Mehrzahl der Neoplasmen von vornherein eine maligne Determination oder zumindest anderweitige initiale Faktoren, als etwa ein chronischer Jodmangel die wesentliche pathogenetische Rolle spielen. Manche Autoren vertreten die Meinung, daß sich Schilddrüsenkarzinome also unizentrisch, d.h. a priori maligne entwickeln (116). Inwieweit dem TSH dabei eine wachstumsfördernde Wirkung zukommt, und wie sich diese auf die Weiterentwicklung des Tumors auswirkt, bleibt noch zu klären.

8.5. Thyreoidektomie und Schilddrüsenkarzinom

Die Bedeutung einer früher durchgemachten partiellen Strumektomie für die spätere Entwicklung einer malignen Schilddrüsengeschwulst ist immer noch unklar. Das Problem liegt wiederum in der Frage inwieweit ein langjähriger erhöhter TSH-Einfluß, der notwendigerweise aus einer Strumektomie resultiert, auf die Geschwulstentstehung eine Bedeutung hat. Manche Autoren fanden in der Tat eine erhöhte Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen bei vorher strumektomierten Patienten. Huber und Mitarbeiter (zit. in 152) fanden 1956 in ihrem Operationsgut 17 %, Egloff und Mitarbeiter (zit. in 152) fanden 1961 14 % malignitätsverdächtige Rezidive. Im Autopsiegut des Pathologischen Instituts der Universität Zürich fanden ebenfalls Egloff und Mitarbeiter (zit. in 77) 1961, daß bei 9,8 % aller Schilddrüsenmalignome ein Status nach früherer Strumektomie vorlag. Fuchsig und Kreminger fanden ungefähr zur gleichen Zeit einen entsprechenden Wert von 11,3 %. Hegglin (zit. in 77) schreibt sogar von 20 % malignen Rezidiven. Nemec und Mitarbeiter (152) fanden in ihrem Operationsgut bei 5,5 % eine vorausgegangene Strumektomie. Sie fanden in ihrer Untersuchungsgruppe auch ein verschobenes Verhältnis papilläres : follikuläres Karzinom von 1 : 2,87 im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe von Patienten ohne vorausgegangener Thyreoidektomie mit einem Verhältnis von 1 : 0,82.

Während das papilläre Karzinom sehr langsam wächst, spricht die Prävalenz von follikulären Karzinomen und die große Häufigkeit von Fernmetastasen, die bei älteren Patienten, besonders beim follikulären Karzinom vorkommen, für eine Neuentstehung eines Karzinoms nach der Thyreoidektomie. Die Autoren schließen daraus, daß bei Patienten, die in Endemiegebieten wegen einer endemischen Struma thyreoidetomiert wurden, der TSH-Spiegel ansteigt und daß diese erhöhte TSH-Stimulation schließlich zur Karzinomentwicklung führt (152).

Dem steht sicher das in Kapitel 8.4. gesagte entgegen, nämlich, daß TSH niemals als Karzinogen wirken und die Entwicklung eines Karzinoms induzieren kann und auch die Beobachtung anderer Autoren, die bei strumektomierten Patienten keine erhöhte Karzinomhäufigkeit finden konnten und damit eine krebsfördernde Wirkung der Strumektomie für unwahrscheinlich halten.

So begegneten Jenny und Mitarbeiter (zit. in 77) 1966 bei 30 Zweitstrumektomien nur gutartigen Rezidiven. Auch Gernsenjäger (59) sieht in der Strumektomie kein Risiko für die Karzinomentstehung.

Halter und Mitarbeiter (77) fanden bei Autopsieuntersuchungen bei 0,54 % der Strumektomien die Entstehung eines Schilddrüsenmalignoms. Dieser Wert ist praktisch identisch mit der errechneten Wahrscheinlichkeit des zufälligen Zusammentreffens eines Status nach Strumektomie mit einem malignen Schilddrüsentumor, oder der allgemeinen Häufigkeit der Schilddrüsenmalignome im entsprechenden Autopsiegut, das mit 0,56 % angegeben wird (77).

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist die Annahme, daß es sich bereits bei der Erststrumektomie um einen verkannten primär malignen Tumor handelt hat.

Die Auffassungen über die Malignität gewisser Schilddrüsengeschwülste haben sich in den letzten Jahren stark geändert. So werden verschiedene, früher besonders auf dem europäischen Kontinent noch als gutartig bezeichnete Geschwülste in Anpassung an die angloamerikanische Interpretation als maligne bezeichnet (77). Auf diese Weise ließe sich auch erklären, warum besonders Untersuchungen in europäischen Endemiegebieten zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, wie anglo-amerikanische Studien.

8.6. Schilddrüsenkarzinom und Thyreoiditis

1955 berichteten Dailey und Mitarbeiter zum ersten Mal über einen statistischen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenkarzinom und Thyreoiditis vom Typ Hashimoto (96). Seitdem fanden auch andere Untersucher eine Koinzidenz dieser beiden Erkrankungen (76). Außerdem sprechen einige histologische Untersuchungen für einen ätiologischen Zusammenhang. Es scheint wahrscheinlich zu sein, daß in einigen Fällen aus dem proliferierenden Epithel einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto ein Schilddrüsenkarzinom entstehen kann (96).

Den pathogenetischen Zusammenhang erklärt Goudie (73) folgendermaßen: Die normale Schilddrüsenepithelzelle enthält eine Reihe von schilddrüsenpezifischen Antigenen in der mikrosomalen Fraktion und im Zytoplasma. Bei Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis werden gegen diese Antigene spezifische Autoantikörper gebildet. Man findet dabei Antithyreoglobulin-Autoantikörper, Antikörper gegen die mikrosomale Fraktion, zytotoxische Antikörper.

Tumorzellen enthalten dagegen nur geringe Konzentrationen dieser Autoantigene (73). Es ist wahrscheinlich, daß beim Entstehen einer diffusen Thyreoiditis die überlebenden Epithelzellen in ihrem Wachstum durch TSH stimuliert werden. Kleine eventuell vorhandene latente Karzinomherde werden in ihrem Wachstum auch angeregt. Da aber die Karzinomzellen ein Antigendefizit aufweisen, sind sie gegenüber dem Immunangriff resistent und haben gegenüber den normalen Zellen mit ihrem regelrechten Antigengehalt einen selektiven Vorteil (73). Außer dem eben dargestellten Weg der Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms in einer Autoimmunthyreoiditis, besteht auch die umgekehrte Möglichkeit der Entstehung einer Thyreoiditis auf dem Boden eines bestehenden Karzinoms. Subklinische Thyreoiditiden mit leichten lymphozytären Infiltraten findet man in 80% der Schilddrüsenkarzinome, wobei es sich in den meisten Fällen nur um eine leichte Autoimmunthyreoiditis handelt ohne meßbare zirkulierende Antikörper, was allerdings die Möglichkeit eines autoimmunen Geschehens nicht ausschließt (73).

In 30 % der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom findet man allerdings Autoantikörper, was etwa übereinstimmt mit der Inzidenz von 23 % von Hashimoto-Thyreoiditis beim Schilddrüsenkarzinom. Entsprechend dem fokalen Charakter des Karzinoms sind die Spiegel jedoch viel niedriger als bei der Autoimmunthyreoiditis (198).

Die Pathogenese beschreibt Goudie wie folgt:

Entsteht ein antigendefizientes Karzinom in einer normalen Schilddrüse, so wächst es ohne einen Autoimmunprozeß gegen sich selber zu induzieren. Es besteht aber die Möglichkeit, daß durch Zerstörung des umgebenden normalen Gewebes ein Autoimmunvorgang in Form einer fokalen Thyreoiditis ausgelöst wird, der sich aber nur gegen das normale, antigenträgende Epithel richtet, das tumoröse Gewebe jedoch nicht angreift (73).

Karzinome, die einen solchen Autoimmunprozeß hervorrufen, haben zwar ein Antigendefizit, sind aber in ihrem Antigenmuster den normalen Epithelzellen nahe verwandt. Auf diese Weise können invasive follikuläre Karzinome oder medulläre Karzinome keine Autoimmunreaktion hervorrufen, da sie sich in ihrem Antigenmuster sehr stark von normalen Zellen unterscheiden (96). Verglichen mit anderen Karzinomen weist das papilläre Karzinom die größte Ähnlichkeit mit normalen Zellen auf. Entsprechend wurde auch bei 92 % der Fälle von chronischer Thyreoiditis mit koinzidentem Karzinom ein papilläres Karzinom gefunden. Das Vorhandensein eines autoimmunen Entzündungsprozesses beim papillären Karzinom ist möglicherweise ein wichtiger Faktor, der für die bessere Prognose von Patienten mit chronischer Thyreoiditis gegenüber Patienten ohne koinzidenter Thyreoiditis verantwortlich ist. Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und ohne koinzidenter Hashimoto-Thyreoiditis zeigen auch eine größere Tendenz zur Entwicklung von regionalen Lymphknotenmetastasen. Der autoimmune Entzündungsprozeß vermag also die Vergrößerung und Ausbreitung von Karzinomen zu verzögern (96). Ein besonderes Problem stellt die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zwischen einer Hashimoto-Thyreoiditis und einem Schilddrüsenkarzinom dar. Denn diese beiden Krankheitsbilder ähneln sich nicht nur klinisch - beide können sich als Knotenstruma mit plötzlichem Wachstum eines oder mehrerer Knoten, Lymphknotenvergrößerung, positive Autoantikörper, präsentieren - sondern auch histologisch. Man findet in beiden Fällen ausgedehnte Lymphozyteninfiltrate. Besonders das maligne Lymphom ist dabei schwer von einer Thyreoiditis zu differenzieren, wobei auch hier die Entstehung des Malignoms aus einer bestehenden Thyreoiditis diskutiert wird (76).

8.7. Schilddrüsenkarzinom und andere Schilddrüsenerkrankungen

Bei einer Hyperthyreose wird selten nach einem Schilddrüsenkarzinom gesucht. Klein (116) berichtet jedoch über eine erhöhte Malignomfrequenz von 1 - 5 % in hyperthyreotischen Schilddrüsen und stellt fest, daß gerade für ein Endemiegebiet die Malignomentstehung über ein hyperthyreotisches Vorstadium möglich ist.

Aus den USA stammen sogar Berechnungen, nach denen 9,6 % aller Schilddrüsenmalignome mit einer Hyperthyreose einhergehen (116).

Insgesamt gesehen lassen sich bis heute jedoch keine pathogenetischen Zusammenhänge zwischen Hyperthyreose und Schilddrüsenmalignom erkennen.

Auch bei Morbus Basedow fanden manche Autoren eine erhöhte Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen von rund 9 % (75). Die meisten Berichte sprechen aber von einer normalen oder niedrig erhöhten Häufigkeit von 1 - 2,5 % von Schilddrüsenkarzinomen beim Morbus Basedow (128).

8.8. Medikation thyreostatischer Substanzen

Aufgrund der tierexperimentellen Befunde, nach denen durch thyreostatische Medikamente eine noduläre Hyperplasie erzeugt werden konnte, die schließlich maligne entartete, bestanden zu Beginn der klinischen Verwendung von thyreostatischen Substanzen durchaus Bedenken wegen einer möglichen Karzinominduktion (201). Bisher sind aber beim Menschen keine konkreten Fälle beobachtet worden, die einen solchen Zusammenhang wirklich belegen.

Außerdem muß man bedenken, daß bei einer Malignomfrequenz von 5 % bei unbehandelten hyperthyreoten Schilddrüsen, dieselbe in antithyreoidal behandelten hyperthyreotischen Drüsen in keiner Weise höher ist.

Trotzdem muß man in Einzelfällen daran denken, daß bei noch okkulten malignen Veränderungen unter einer langdauernden antithyreoidalen Medikation mit der reaktiv vermehrten TSH-Einwirkung auf die Schilddrüse, eine Progredienz maligner Prozesse ausgelöst werden kann (116).

8.9. Genetische Determination

Eine eindeutig nachgewiesene genetische Determination liegt nur bei der familiären Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms vor. Diese macht 20 % der medullären Schilddrüsenkarzinome aus und kommt im Rahmen der multiplen endokrinen Adenomatose vor. Beim Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasien Typ II a, bzw. Sipple-Syndrom kommt das medulläre Schilddrüsenkarzinom zusammen mit Phäochromozytom und Hyperparathyreoidismus vor. Es ist sicher erwiesen, daß es sich dabei um eine autosomal dominant vererbte Krankheit mit hoher Penetranz handelt. Analysen von Prometaphase-Chromosomen von kultivierten Lymphozyten haben gezeigt, daß die MEN Typ II a durch eine Deletion am kurzen Arm des Chromosoms 20 verursacht ist (45). Somit besteht die Möglichkeit durch Chromosomenanalysen in Risikogruppen, Träger einer MEN Typ II a zu identifizieren. Auch die pränatale Diagnose ist möglich (45).

Die Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinoms im Rahmen einer MEN II a kann möglicherweise durch die Doppelmutationstheorie von Knudson zur Entstehung von Neoplasien erklärt werden. Der hereditäre Faktor stellt eine Prädisposition zur Malignombildung dar, die gefolgt von einem zweiten, unabhängigen Ereignis, wie einer somatischen Mutation, zur Malignomentstehung führt. Aus diesem Grunde liegt das durchschnittliche Alter für das Auftreten der familiären Form niedriger als das für das Auftreten der sporadischen Form, wo dieser prädisponierende Faktor fehlt.

Die erste Erscheinungsform des mutierten Gens ist eine C-Zell-Hyperplasie, die bei Trägern einer MEN II a sehr früh auftritt (siehe Abb. 13). Am Beginn steht eine Zunahme der Größe und der Anzahl der C-Zellen. Die intrafollikuläre Position der C-Zellen und ihre Beziehung zu anderen Elementen des Follikels bleibt zunächst erhalten. Aus dieser fokalen Hyperplasie der C-Zellen entsteht beim Fortschreiten des proliferativen Prozesses eine diffuse Hyperplasie. Die C-Zellen umkreisen und komprimieren die Follikelzellen immer mehr und führen schließlich zum Ersatz des Follikelepithels und des Kolloids durch solide intrafollikuläre C-Zell-Aggregate.

Es entsteht also das Bild einer nodulären Hyperplasie. Ein medulläres Karzinom kann sich aus einer fokalen oder nodulären Hyperplasie entwickeln und ist durch den Durchbruch der C-Zellen durch die Basalmembran der Follikel und die Infiltration des Interstitiums der Schilddrüse gekennzeichnet (217).

Eine somatische Mutation, wie sie Knudson beschreibt, führt dabei auf dem Boden einer solchen C-Zell-Hyperplasie relativ rasch zur Entwicklung eines Karzinoms (15).

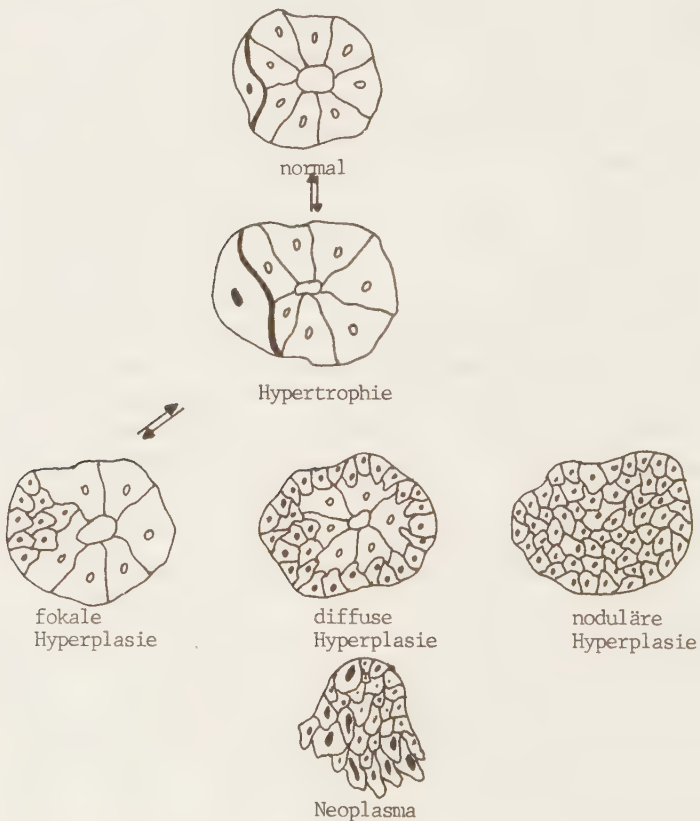


Abb. 13: Pathogenese der C-Zell-Hyperplasie und des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms (nach 217)

Außer dem MEN II a kommt das medulläre Schilddrüsenkarzinom auch im Rahmen der MEN II b vor zusammen mit Phäochromozytom, Neurome und marfanoidem Habitus.

Es wird heute angenommen, daß auch dieses Syndrom autosomal dominant vererbt wird (114). Khairi und Mitarbeiter (114) fanden bei der Untersuchung ihrer Patienten, daß bei 51 % eine genetische Determination durch Exploration der Familienangehörigen gefunden werden konnte.

Bei den restlichen 49 % handelt es sich entweder um sporadische Fälle, oder aber es wurden durch mangelnde Information im Rahmen der Familienanamnese andere erkrankte Familienmitglieder nicht erfaßt. Außerdem kann es sich in Ausnahmefällen auch um spontane Neumutationen handeln. Eine hereditäre Komponente wird auch für das papilläre Karzinom diskutiert, nachdem Smith 1967 in einer Familie gehäuft das Auftreten von papillärem Karzinom mit einer Polyposis des Colon beobachtet hat. 1968 beschrieben Camiel und Mitarbeiter eine weitere Familie mit papillärem Karzinom und Gardner Syndrom.

Smith und Camiel sprechen dabei vom Syndrom der multiplen Polyposis mit papillärem Schilddrüsenkarzinom, welches ihrer Auffassung nach eine genetisch bedingte Erkrankung ist (157).

Phade unterteilt die hereditäre Form des papillären Karzinoms in solche, die mit, und solche, die ohne gleichzeitig vorhandener Polyposis auftreten (157).

Wahrscheinlich sind nicht nur genetische, sondern auch Umweltfaktoren für die Manifestation der Erkrankung von Bedeutung (132).

8.10. Hyperparathyreoidismus und papilläres Schilddrüsenkarzinom

Ogburn und Black haben 1956 wohl als erste über die Kombination eines papillären Schilddrüsenkarzinoms mit Epithelkörperchenadenom berichtet. Bei 1,3 % der Patienten, die wegen eines primären Hyperparathyreoidismus operiert wurden, fand man zusätzlich unerwartet ein papilläres Schilddrüsenkarzinom. Ellenberg und Mitarbeiter berichten 1962 über 7,8 % von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus bei denen intraoperativ zufällig ein papilläres Schilddrüsenkarzinom festgestellt wurde (205).

Klinisch steht in der Regel der Hyperparathyreoidismus im Vordergrund und das papilläre Schilddrüsenkarzinom erscheint erst als Zweiterkrankung. Man vermutet daher einen ätiologischen Zusammenhang, und zwar soll die chronische Hyperkalzämie die Entstehung eines papillären Schilddrüsenkarzinoms begünstigen. Immerhin konnte bei Ratten mit einer kalziumreichen und jodarmen Diät die Entwicklung von kolloidreichen Strumen beobachtet werden. Auch bei Menschen ist die Häufigkeit proliferativer Schilddrüsenveränderungen im Sinne einer Struma bei 25 - 50 % der Patienten mit einer Epithelkörperchenhyperplasie ungewöhnlich groß. Sichere Übergänge in ein Karzinom konnten jedoch noch nicht nachgewiesen werden (205).

Andere Autoren vermuten, daß dem papillären Schilddrüsenkarzinom und dem Epithelkörperchenadenomen eine gemeinsame Noxe zugrundeliegt, oder sie betrachten diese Kombination als eine Variante einer Polyadenomatose. Steiner und Mitarbeiter bezeichnen sie als multiple endokrine Neoplasie MEN Typ III (114).

8.11. Ätiologie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

Das anaplastische Karzinom entsteht wahrscheinlich auf dem Boden eines vorbestehenden differenzierten Karzinoms (76). Womöglich spielt eine mutagene Änderung des Antigenmusters der Karzinomzellen eine Rolle (96). Auch die Bestrahlung der Schilddrüse spielt für die Ätiologie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms eine Rolle.

8.12. Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms

In Bezug auf die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms der Schilddrüse werden mehrere Theorien diskutiert, nämlich die Entstehung des Tumors aus einem persistierenden Ductus thyreoglossus, aus dem Ultimobranchialkörper oder durch metaplastische Transformation des Follikelepithels. Auch bereitet die Abgrenzung eines primär in der Schilddrüse entstandenen Plattenepithelkarzinoms von Metastasen anderer Tumoren in der Schilddrüse erhebliche Schwierigkeiten.

In der vierten Woche der Embryonalentwicklung wandert die Schilddrüse nach unten und hinterläßt einen Kanal, den Ductus thyreoglossus im später entstehenden Hyoid. Der mit Platten-, Zylinder- und Übergangs-Epithel ausgekleidete Kanal obliteriert im Regelfall, wenn er aber persistiert, so kann er zur Bildung einer Zyste Anlaß geben. In dieser Zyste kann nach Goldberg und Akbari (zit. in 108) ein Plattenepithelkarzinom bevorzugt entstehen.

Jedoch zeigt nach Ruppman und Georgsson (zit. in 108) dieses Plattenepithel keine Prädisposition zur Karzinomentstehung. Die Wahrscheinlichkeit einer Entartung ist genau so groß wie bei anderen Plattenepithel-tragenden Geweben. Wenn eine Prädisposition vorhanden wäre, müßte man im Lobus pyramidalis, dem untersten Teil des Ductus thyreoglossus gehäuft mit dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen rechnen. Dies ist jedoch nicht der Fall. Im Gegenteil, die bevorzugte Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms in der Schilddrüse sind die seitlichen Schilddrüsenlappen (108).

Der Ultimobranchialkörper wurde ebenfalls als möglicher Ursprung eines Plattenepithelkarzinoms genannt (Goldberg und Harvey zit. in 108). Im Tierexperiment konnten Dube und Joyce (zit. in 108) durch Vitamin-A-Mangel mit Plattenepithel ausgekleidete Zysten erzeugen. Ob der Ultimobranchialkörper jedoch tatsächlich in der Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms eine Rolle spielt, ist noch umstritten (108).

Die am weitesten verbreitete Theorie zur Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms ist die Plattenepithelmetaplasie. Plattenepithel ist in der Schilddrüse unter verschiedenen Bedingungen zu finden, die zu einer Veränderung der Schilddrüse führen. Solche Veränderungen treten zum Beispiel in einer Struma Hashimoto oder in einer chronischen, unspezifischen Thyreoiditis auf, wobei es zur Verletzung und Degeneration von Zellen kommt. Im Zuge der Regeneration und Entstehung von neuen Zellen in dieser veränderten Umgebung, kann es dabei leicht zur Transformation des Follikelepithels zu Plattenepithel kommen (108). Ein besonders schwieriges klinisches Problem stellt die Abgrenzung von primärem Plattenepithelkarzinom zu Metastasen eines anderen Primärtumors in der Schilddrüse;

2 - 24 % aller Malignome metastasieren in die Schilddrüse (108), wobei die Schilddrüse weder bevorzugter, noch resistenter gegen Metastasen ist, als andere Organe mit vergleichbarer Blut- und Lymphgefäßversorgung.

Berücksichtigt man dabei die geringe Häufigkeit eines primären Plattenepithelkarzinoms in der Schilddrüse, so sollte man bei Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom stets die Suche nach einem möglichen Primärtumor veranlassen (108).

8.13. Weitere pathogenetische Faktoren

Nach einigen Berichten soll Alkoholkonsum das Risiko der Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms um den Faktor 2,5 vergrößern, wahrscheinlich über die Vergrößerung der TSH-Sekretion (181).

Die größere Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen bei Frauen als bei Männern läßt auch zusätzlich hormonelle Faktoren vermuten, eventuell ein Hypophysenhormon, oder ein HCG-ähnliches Hormon oder die im Tierexperiment nachgewiesenen Östrogene, die auch auf die TSH-Produktion oder direkt als Karzinogene oder als Co-Faktoren wirken (181).

Schwangerschaft oder Stillzeit haben keinen Einfluß auf eine Malignomentwicklung, auch wenn nach solitären Beobachtungen etwa 10 % von papillären Karzinomen während einer solchen Zeit entdeckt werden oder besonders schnell gewachsen sind.

Auch ohne Gravidität sind nämlich bei Karzinomen mit der genannten Frequenz schubweise Größenzunahmen registriert worden (116).

Eine Zusammenfassung der für die Entstehung bestimmter histologischer Tumortypen bedeutender ätiologischer Faktoren gibt Tab. 35.

Dabei sind die Röntgenbestrahlung an Hals und Brust im Kindesalter und die autosomal dominante Vererbung der MEN II a die einzig sicheren pathogenetischen Faktoren.

Histologischer Tumortyp	Jodmangel	Bestrahlung	Vererbung	Vorbestehender Tumor	Thyreoiditis
Papilläres Karzinom	—	++	+	—	—
Follikuläres Karzinom	++	+	—	—	—
Anaplastisches Karzinom	—	+	—	++	—
Medulläres Karzinom	—	+	++	—	—
Lymphom	—	—	—	—	++

Tab. 35: Bedeutung der einzelnen ätiologischen Faktoren für die Entstehung von bestimmten histologischen Tumortypen

9. DIAGNOSTIK DER SCHILDDRÜSENMALIGNOME

9.1. Klinische Symptomatik

9.1.1. Das Problem der Solitärknoten

9.1.1.1. Angaben zur Häufigkeit von Schilddrüsenknoten

Ein Frühsymptom der Struma maligna im Sinne der zu verbessernden Frühdiagnostik ist vor allem ein Wachstum der Schilddrüse (89). Es ist bei etwa drei Viertel der Patienten erstes Symptom (9). Dabei kann es sich bei dem lokalen Wachstum um eine Knotenstruma, eine Rezidivstruma, einen Solitärknoten oder eine diffuse Struma handeln (9). Da die Strumahäufigkeit in der Bevölkerung, vor allem in Endemiegebieten groß ist, führt am ehesten das rasche Wachstum eines Solitärknotens den Patienten zum Arzt (9). Aber sowohl eine rasch wachsende Struma, als auch ein Solitärknoten stellen den Arzt vor die Frage der Dignität solcher Veränderungen. Die Problematik liegt dabei in einer relativ großen Strumahäufigkeit bei gleichzeitig sehr niedriger Inzidenz eines Malignoms in knotigen Schilddrüsenveränderungen.

In der Bundesrepublik liegt die Häufigkeit der blanden Struma bei etwa 15 %. Die Häufigkeit nimmt dabei von 4 - 8 % im Norden, also einem Nicht-Endemie-Gebiet, bis zu 21 - 32 % im Süden, einem Endemiegebiet zu. Diese Zahlen wurden für das Rekrutenalter ermittelt (89). Mit zunehmendem Alter wird die knotige Umwandlung der Struma immer häufiger. Von den Kropfträgern haben etwa 5 % einen Knoten in der Schilddrüse und nur 0,5 % dieser Knoten sind maligne (171).

De Haven und Mitarbeiter (79) untersuchten die Häufigkeit von Schilddrüsenknoten in der Gesamtbevölkerung und die Häufigkeit von Malignomen in solchen Knoten in verschiedenen Untersuchungsmaterialien.

Sie errechneten für das Autopsiealter eine Häufigkeit von Schilddrüsenknoten von 8 - 12 %, wenn nur tastbare Knoten mit einem Durchmesser von >1 cm berücksichtigt wurden. Bei sorgfältiger Sektion fanden sie eine Häufigkeit von annähernd 50 % für solitäre und multiple Knoten, die Malignomhäufigkeit lag bei 4 - 5 % (Tab. 36).

In klinischen Serien ergab sich für die Gesamtbevölkerung eine Schilddrüsenknotenhäufigkeit von 4 - 8 % und eine Malignomrate von 4 - 5 %.

Im chirurgischen Krankengut lag die Karzinomhäufigkeit für Solitärknoten bei 9 - 33 % und für multinodöse Strumen bei 3 - 10 % (79). Auch Röher und Mitarbeiter bestätigen das höhere Malignitätsrisiko für Solitärknoten gegenüber der multinodösen Knotenstruma, das bei ihren Untersuchungen bei 7,4 % bzw. 3,1 % lag (171).

	Autopsiegut	Klinisches Krankengut	Operationsmaterial	
			Solitärknoten	Multinodöse Knotenstruma
Häufigkeit von Schilddrüsenknoten	8 - 12 %	4 - 8 %		
Malignomrate	4 - 5 %	4 - 5 %	9 - 33 %	3 - 10 %

Tab. 36: Häufigkeit von Schilddrüsenknoten in der Gesamtbevölkerung sowie deren Malignomrate in unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien (nach 79)

In anderen Untersuchungsserien liegt die Häufigkeit von knotigen Veränderungen der Schilddrüse bei etwa 3 % (138), wobei sie von 1 % im zweiten Lebensjahrzehnt bis auf 5 % im 6. - 8. Lebensjahrzehnt ansteigt. Bei mehr als zwei Drittel handelt es sich um Solitärknoten (138). Rein klinisch versteht man darunter eine von der Umgebung deutlich abgrenzbare Schwellung in einer ansonsten unauffälligen oder allenfalls gering diffus vergrößerten Schilddrüse (116). Zahlenangaben über die Häufigkeit von Malignomen in solchen Solitärknoten schwanken zwischen 1,3 % und 28,7 % (Tab. 37) (165).

Solitärknoten können sich als szintigraphisch kalte Areale oder als heiße bzw. warme Knoten manifestieren.

Die überwiegende Mehrzahl der Schilddrüsenkarzinome, nämlich über 90 %, geht dabei mit einem Speicherdefekt einher, sie erscheinen also als sogenannte kalte Knoten (171).

Dabei handelt es sich um einen Schilddrüsenbezirk, der die Fähigkeit verloren hat den radioaktiven Indikator $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Pertechnetat oder ^{131}J im Radiojod-Szintigramm wie normale Thyreozyten in hoher Konzentration anzureichern.

Autor	Stadt/Land	Malignomrate (in Prozent)
Meachim (1969)	Sheffield	5,2
Taylor (1967)	London	12,6
Jackson (1967)	Glasgow	2,0
Kambal (1969)	Sudan	1,3
Kendall (1969)	Chicago	20,9
Hoffmann (1972)	Ann Arbor	28,7
Messaris (1974)	Athen	10,8
Kapur (1980)	Indien	10,0

Tab. 37: Malignomhäufigkeit bei Solitärknoten (165, 110)

Auf der anderen Seite weisen 26 - 31 % der Knotenstrumen szintigraphisch kalte Knoten auf (89).

Berchtold (12) und Borm (22) fanden sogar, daß 60 % aller Knotenstrumen eines endemischen Kropfgebietes singuläre oder multiple kalte Areale aufweisen (12, 22).

Die Häufigkeit von Schilddrüsenmalignomen in kalten Knoten variiert erheblich von Autor zu Autor und liegt zwischen 0,4 % und 31 % (Tab. 38). Die größte Häufigkeit wird im selektionierten chirurgischen Krankengut mit 31 % angegeben (zit. nach 110).

Im nuklearmedizinischen Krankengut wurde durch Szintigraphie und Punktion bei etwa 4 % der kalten Knoten eine Struma maligna aufgedeckt (zit. nach 89). Das wahre Malignomrisiko wird von Klein aber auf nur 0,2 - 0,4 % geschätzt (zit. nach 89). Nach Angaben von Georgii dürfte die Malignomrate von kalten Knoten zwischen 5 % und 7 % liegen (60).

Klein ist der Auffassung, daß die Feststellung richtig sein dürfte, daß die Malignomfrequenz von Solitärknoten entschieden unter 2 % liegt, die von kalten Knoten etwas über 3 % (116).

Autor	Jahr	Häufigkeit von Schilddrüsenmalignomen in szintigraphisch kalten Knoten (in Prozent)
Heinze (zit. in 89)	1972	15,0
Galvan und Pohl (zit. in 89)	1973	4,0
Ziegler (zit. in 60)	1974	13,5
Löhrs (zit. in 60)	1976	5,5
Droese und Kempken (zit. in 60)	1976	22,5
Born und Fleischer (22)	1977	9,7
Georgii (60)	1977	6,8
Börner (zit. in 22)	1965	9,5
Jackson und Thomson (zit. in 22)	1967	8,5
Schlacht und Mannfeld (zit. in 22)	1970	5,7
Messariss (zit. in 22)	1974	12,0
Kendall und Condon (zit. in 22)	1969	13,1
Taylor und Psarras (zit. in 22)	1967	14,3
Johanson (zit. in 110)	1955	31,0
Kapur (110)	1980	17,7
Klein (zit. in 118)	1978	0,4
Koch (118)	1979	0,4
Pfannenstiel (zit. in 118)	1977	5,0

Tab. 38: Häufigkeit von Schilddrüsenmalignomen in szintigraphisch kalten
Knoten: Vergleich der Ergebnisse von verschiedenen Autoren

Die in der Literatur angegebenen unterschiedlichen Malignitätshäufigkeiten kalter Knoten haben ihre Ursache vorwiegend in einer Selektion der Patienten. Sie beruhen auf einer unterschiedlichen Krankenauswahl aus unterschiedlichen geographischen Regionen, unterschiedlichem Jodangebot, verschiedenen Rassen. Eine wesentliche Rolle spielt auch die Art des Untersuchungsmaterials, d.h. die Tatsache, ob das Ergebnis zytologisch durch Punktion, histologisch nach Emukleation oder nach Obduktion gewonnen wurde, ferner ob es sich um Autopsiematerial, nuklearmedizinisches Krankengut oder Operationsmaterial handelt. Scheinbare Unterschiede betreffen eine verbesserte Diagnostik bzw. Unterschiede in der Beurteilung des Malignitätsgrades des Schilddrüsenmalignoms (165) (Tab. 39).

Unterschiedliche Krankenauswahl aus:

- unterschiedlichen geographischen Regionen
- unterschiedlichem Jodangebot
- unterschiedliche Rasse

Art des Untersuchungsmaterials:

- Punktionsmaterial
- histologische Untersuchung

Selektion des Untersuchungsgutes:

- Autopsiematerial
- nuklearmedizinisches Krankengut
- Operationsmaterial

Qualität der Diagnostik und der Beurteilung des Malignitätsgrades des Schilddrüsenmalignoms

Tab. 39: Ursachen für die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben von Schilddrüsenmalignomen in "kalten" Knoten

Auch wenn die Häufigkeit von Schilddrüsenmalignomen in einem szintigraphisch kalten Knoten sehr gering ist, ist der kalte Solitärknoten in besonderem Maße malignomverdächtig und in dieser Hinsicht abklärungsbedürftig (116).

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß auch das Vorhandensein von warmen oder heißen Knoten ein Schilddrüsenmalignom nicht ausschließt. Die Häufigkeit von Malignomen in warmen Knoten wird von Röher auf 3 - 8 % geschätzt (171). Horster (zit. in 171) fand ein Schilddrüsenkarzinom bei 4,3 % der wegen autonomer Adenome Operierten.

Olen und Klink (zit. in 171) fanden in 2,5 % von Präparaten nach Operationen wegen Hyperthyreose ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Röher fand bei 3,1 % der wegen knotiger Hyperthyreose Operierten ein Schilddrüsenkarzinom (171). Dabei wurden die Karzinome entweder in enger Nachbarschaft zum warmen Knoten gefunden, oder in seltenen Fällen unmittelbar im warmen Knoten. Wahrscheinlich wird im ersten Falle der kleine kalte Karzinombezirk von umgebendem funktionierendem Gewebe maskiert, besonders wenn er sich tiefer befindet.

Andererseits kann ein differenziertes Karzinom die Fähigkeit zur Hormonsynthese behalten und erscheint damit als warmes Areal (98, 27).

9.1.1.2. Das Problem der Malignität von "kalten" Knoten

Das generell relativ niedrig einzuschätzende Malignitätsrisiko kalter Knoten darf jedoch nicht über die wesentlich höhere Gefährdung bestimmter Risikogruppen hinwegtäuschen (171). Die verschiedenen Risikofaktoren, welche den Verdacht auf Malignität eines kalten Knotens aufkommen lassen, sind in Tab. 40 zusammengefaßt.

Jugendliches Alter
Männliches Geschlecht
Geographische Faktoren - Nicht-Endemiegebiet
Positive Familienanamnese beim C-Zell-Karzinom
Röntgenbestrahlung der Halsregion im Kindesalter
Uninodöser Kropf oder solitärer Knoten
Rezidivkropf vor allem unter TSH-Suppression
Nachweis ektopischen Schilddrüsengewebes
Plötzliches Wachstum und Konsistenzveränderung eines Knotens
Blutung in einen Knotenkropf
Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Dyspnoe, Schmerzen
Verlagerung der Trachea
Vergrößerte zervikale Lymphknoten

Tab. 40: Risikofaktoren, welche an die Malignität eines "kalten" Knotens denken lassen.

Das Lebensalter eines Patienten bei Diagnose des "kalten" Knotens gibt einen wichtigen Hinweis auf die mögliche Malignität. Während nämlich das Karzinomrisiko zwischen dem 10. und 80. Lebensjahr etwa gleich groß ist, steigt die Häufigkeit von gutartigen Knoten in der Schilddrüse mit dem Lebensalter an und hat einen Altersgipfel zwischen 30 und 50 Jahren.

Ein deutlich erhöhtes Risiko haben daher die Altersgruppen unter 20 Jahre und über 60 Jahre. In diesem Lebensalter ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich hinter einem Strumaknoten ein Malignom verbirgt höher. Vor der Pubertät sind 30 - 50 % der Schilddrüsenknoten maligne (79). Bei den über 60-jährigen ist der Anteil maligner Tumoren mit 18,9 % ebenfalls weit über dem der Gesamtkrankenzahl (171).

Schilddrüsenknoten sind bei Männern mit einer größeren Wahrscheinlichkeit maligne als bei Frauen. Dies beruht darauf, daß Frauen 4 - 5mal häufiger Knoten in der Schilddrüse aufweisen, aber nur 2mal häufiger an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken.

Ein besonders hohes Karzinomrisiko haben daher junge Männer. Man kann damit rechnen, daß 70 % der Schilddrüsenknoten maligne sind (79).

Von Bedeutung ist auch die Frage der Jodversorgung. Wegen der Seltenheit regressiver Vorgänge in der Schilddrüse in Nichtendemiegebieten, ist es verständlich, daß dort kalte Knoten häufiger auf einer Neubildung beruhen (12).

Aus diesem Grunde kommen die Forderungen nach generalisierter Operation von kalten Knoten überwiegend aus endemiefreien Zentren, wie zum Beispiel Hamburg oder von Autoren aus Amerika (12).

Immer malignitätsverdächtig, nämlich verdächtig auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom sind Schilddrüsenknoten bei Mitgliedern von Familien mit multiplen endokrinen Neoplasien. Obwohl das C-Zell-Karzinom in der Mehrzahl der Fälle sporadisch vorkommt, kann in 5 % der Fälle die familiäre Form vorliegen, so daß bei solchen Risikopersonen stets ein Calcitonin-Screening durchgeführt werden sollte (171, 79).

Daß eine Röntgenbestrahlung der Halsregion im Kindesalter, oft nach einem Intervall von 20 Jahren, ein hohes Schilddrüsenkarzinomrisiko nach sich zieht, wird heute kaum mehr angezweifelt (171). Es entstehen dabei vorwiegend multifokale, papilläre Karzinome, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind (79). Auch die Kropfentstehung nach Exposition gegen ionisierende Strahlen ist malignitätsverdächtig (12). Ein erhöhtes Risiko der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen nach Radiojodbehandlung ist bisher nicht nachgewiesen, wohl aber eine Zunahme gutartiger Knotenbildungen (171).

Der uninodöse Kropf oder solitäre Knoten ist besonders im Nichtendemiegebiet, aber auch im Endemiegebiet ohne Zweifel auf Malignität verdächtiger als der multinodöse Kropf (12).

Auch der Rezidivkropf, insbesondere aber kalte Knoten in Rezidivstrumen sind mit einem zwei- bis vierfach erhöhten Malignitätsrisiko behaftet. Sie sind besonders verdächtig, wenn das Rezidiv trotz adäquater Rezidivprophylaxe entsteht, oder wenn es trotz Suppressionstherapie Größenzunahme zeigt (171, 12).

Beim Nachweis ektopischen Schilddrüsengewebes muß man immer an malignes Wachstum denken. Echtes ektopisches Schilddrüsengewebe liegt meist sublingual und kann gelegentlich maligne entarten. Vielfach handelt es sich aber bei knotigen Gebilden im Halsbereich, die szintigraphisch speichern, bereits um Metastasen eines Schilddrüsenmalignoms (12).

Die sorgfältige Berücksichtigung von Risikofaktoren erscheint um so dringlicher, als klinische Symptome, die einen Malignitätsverdacht bekräftigen können, meist bereits als Spätsymptome aufzufassen sind und nicht im Sinne einer Frühdiagnose von Nutzen sind (171).

Als Frühsymptome kann man gelegentlich das plötzliche Wachstum und die Konsistenzveränderung eines Knotens auffassen. Vor allem die palpatorisch auffällige Derbheit eines Knotens hat sich als aussagekräftiger, objektivierbarer Befund schon in frühen Tumorstadien bewährt (171, 12). Eine plötzliche Größenzunahme eines Knotenkropfes kann auch durch eine Blutung entstehen, wobei eine plötzliche Einblutung auch in einen benignen Knoten erfolgen kann (12).

Ausgesprochene Spätsymptome und damit von geringem Wert als Risikofaktoren sind Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Dyspnoe, Schmerzen, Verlagerungen der Trachea und vergrößerte zervikale Lymphknoten zu bewerten (79).

All diese Risikofaktoren und klinische Kriterien sind aber nur Indizien und sollten in jedem Fall weitere diagnostische Maßnahmen, in erster Linie die Szintigraphie veranlassen, um zusammen mit den erhaltenen Untersuchungsergebnissen die Operationsindikation zu stellen und eine histologische Klärung der Situation herbeizuführen (171).

9.1.1.3. Differentialdiagnostische Alternativen zum Malignom in einem "kalten" Knoten

Der "kalte" Knoten läßt sich nur szintigraphisch genau definieren als ein funktionell hypo- oder inaktiver, aus dem Jodstoffwechsel mehr oder weniger ausgeschlossener Schilddrüsenbereich. Morphologisch können dieser funktionellen Definition mehrere Ursachen zugrundeliegen. Darunter haben die Malignome, mit rund 3 % den geringsten Anteil. Den weitaus größten Anteil machen mit 72 % die regressiven Veränderungen aus. Sie gehören zum normalen Alterungsprozeß einer blanden Struma. Auch makro- und mikrofollikuläre, hormonell inaktive Adenome sind mit 13,5 % relativ häufig. Als weitere morphologische Substrate eines "kalten" Knotens findet man in jeweils 5,3 % der Fälle entzündliche Prozesse und Zysten, nämlich Kolloidzysten oder Schokoladenzysten, d.h. intrathyreoidale Blutungen. Die intrathyreoidalen Abszesse sind mit 0,8 % eine Seltenheit (Tab. 41).

Außer diesen echten intrathyreoidal entstandenen "kalten" Knoten, findet man in der Schilddrüse auch "kalte" Knoten extrathyreoidaler Herkunft, wie zum Beispiel Kiemengangszysten, Nebenschilddrüsenadenome und Abszesse der Halsweichteile.

Art des Prozesses	Häufigkeit (in % der "kalten" Knoten)
Regressive Veränderungen	72,0
Makrofollikuläre und mikrofollikuläre Adenome	13,5
Zysten (Kolloidzysten oder Schokoladenzysten)	5,3
Lymphozytäre Thyreoiditis	5,3
Intrathyreoidale Abszesse	0,8
Malignome	3,1

Tab. 41: Morphologisches Substrat von echten intrathyreoidal entstandenen "kalten" Knoten und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtheit aller untersuchten "kalten" Knoten (nach 165)

9.1.2. Malignomverdächtige Lokalbefunde

Das Auftreten einer tumorspezifischen Symptomatik ist, wie bei vielen malignen Tumoren erst bei fortgeschrittenen Stadien anzutreffen. Eine rasche Progredienz der Tumorerkrankung ist meist mit einem hohen Malignitätsgrad verbunden, welcher somit für ein anaplastisches Karzinom oder Sarkom typisch ist. Hingegen ist Entstehung und Wachstum eines differenzierten Karzinoms in seiner Verlaufsform viel diskreter. Einen wesentlichen Beitrag zur Erstellung der Verdachtsdiagnose Struma maligna erbringt die Anamnese, wobei besonders auf eine Röntgenbestrahlung des Halsbereiches im Kindesalter und auf eine positive Familienanamnese Bedacht genommen werden soll (120).

Ebenso wichtig sind Fragen nach der Geschwindigkeit eines Strumawachstums oder etwa dem Auftreten von Lymphknotenschwellungen (116). Außerdem zeigen Schilddrüsenmalignome meist einen mehr oder minder eindrucksvollen Tastbefund im Halsbereich. Die wesentlichen malignomverdächtigen örtlichen Symptome sind in Tab. 42 aufgeführt.

Malignomverdächtig ist ein innerhalb von Wochen bis Monaten schnell zunehmendes Strumawachstum, gegebenenfalls sogar unter einer bereits praktizierten Medikation von Schilddrüsenhormonen und vor allem in einknotiger oder exulzierender Form. 50 - 80 % aller Schilddrüsenmalignome äußern sich zunächst als solitäre Knoten. Das gilt besonders für Jugendliche, bei denen Knotenkröpfe sehr selten sind, bei Manifestation aber mit einer 5-fach höheren Wahrscheinlichkeit maligne sind als bei Erwachsenen.

Etwa 50 % der Malignome, insbesondere die anaplastischen Karzinome wachsen auffallend schnell. Die andere Hälfte der Malignome wächst langsam und kontinuierlich in Monaten bis Jahren, so daß kein Unterschied zum benignen Kropfwachstum besteht.

Eine plötzliche Größenzunahme innerhalb von Stunden oder Tagen spricht gegen ein Malignom und mehr für eine Blutung oder Entzündung. Beide gehen außerdem mit akuten Schmerzen und eventuell Fieber oder lokale Hautrötung einher und sind auch dadurch von Malignomen abzugrenzen (116, 115).

Ein weiteres wichtiges Symptom ist die auffallend derbe, höckrige oder unverschiebbliche Beschaffenheit einer Struma. Brettharte Schwellungen sind Anzeichen von infiltrativem Wachstum und können allenfalls durch eine viel seltener vorkommende chronisch-entzündliche Struma verursacht sein (116).

Weiterhin findet man oft indolente Lymphknotenschwellungen im Halsbereich, auch bei unauffälliger oder fehlender Struma. Sie sind am ehesten um den Isthmus herum, am Musculus sternocleidomastoideus oder Musculus scalenus, in der supraklavikulären und axillären Region, um die Vena jugularis herum bis zum Kieferwinkel hinauf zu finden (116). In unmittelbarer Nähe der Schilddrüse gelegen, handelt es sich dabei öfter als bekannt um die erste Metastase eines unter Umständen winzig kleinen Primärtumors in der Schilddrüse (220).

Nicht immer beruhen aber Lymphknotenschwellungen auf einem Schilddrüsenkarzinom. Es kann sich ebenso um eine Thyreoiditis, die Metastase eines nichtthyreoidalen Tumors oder um eine generalisierte Lymphopathie handeln (76).

Malignomverdächtiger Tastbefund

- schnell zunehmendes Strumawachstum, eventuell trotz ausreichender Suppressionstherapie, vor allem in einknotiger Form
- auffallend derbe, höckrige oder unverschiebliche Beschaffenheit einer Struma
- indolente Lymphknotenschwellungen im Halsbereich

Malignomverdächtige örtlich bedingte Symptome

- Heiserkeit durch Rekurrensparese
 - Horner-Symptomkomplex durch Irritation des Nervus sympathicus
 - Hals-, Ohren- und Hinterkopfschmerzen durch Druck auf den Nervus hypoglossus
 - Glomusgefühl und Schluckstörungen
 - Lymph- oder Venenstauung
 - Stridor
-

Tab. 42: Malignomverdächtige Lokalbefunde einer Struma maligna

Die statistische Auswertung von Palpationsbefunden ergab eine hohe Korrelation zwischen Malignität und den Merkmalen rasches Wachstum, Konsistenzvermehrung und schlechte Verschieblichkeit. Die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Merkmale ist in Tab. 43 wiedergegeben.

Symptom	Sensitivität	Spezifität
Rasches Wachstum	43 %	74 %
Schlechte Verschieblichkeit	50 %	78 %
Konsistenzvermehrung	50 %	93 %

Tab. 43: Aussagekraft der drei wichtigsten örtlichen Malignomsymptome für eine Struma maligna (nach 162)

Das rasche Wachstum weist mit 74 % die geringste Spezifität auf, auch die Sensitivität ist mit 43 % gering. Ein rasches Wachstum kann ja auch bei Zysten oder einer hyperthyreoten Struma auftreten. Auch die Verschieblichkeit des Knotens weist nur eine Spezifität von 78 % und eine Sensitivität von 50 % auf.

Die derbe bis harte Konsistenz von Strumaknoten erwies sich aber mit 93 % Spezifität als sehr charakteristisch für Schilddrüsenmalignome. Nur in seltenen Fällen findet sich bei einem Karzinomknoten eine weiche Konsistenz (75). Allerdings weist die geringe Sensitivität von rund 50 % darauf hin, daß dieses Merkmal auch bei nichtmalignen Strumen und Thyreoiditiden häufig zu erheben ist (162).

Die folgenden, sonst nur bei größeren und knotigen oder entzündlichen Strumen zustande kommenden Beschwerden und Symptome sollten bei kleiner oder bei fehlender Struma an einen infiltrativen, möglicherweise metastasierenden Prozeß, von der Schilddrüse ausgehend, denken lassen (Tab. 44).

Plötzlich auftretende Heiserkeit kommt durch eine Parese des Nervus laryngeus recurrens zustande und weist, wenn karzinombedingt, auf einen Kapseldurchbruch und eine Infiltration des Kehlkopfes hin (120, 116). Ein Horner-Symptomkomplex kann als Ausdruck einer mechanischen Beeinflussung des Halssympathicus auch gelegentlich als relativ unspezifisches Frühzeichen auftreten (116).

Hals-, Ohren- und Hinterkopfschmerzen sind durch Druck auf den Nervus hypoglossus bedingt. Zum Unterschied von jenen bei Schilddrüsen-entzündungen sind sie bei Malignomen dadurch gekennzeichnet, daß sie ohne unmittelbaren oder durch Druck auslösbaren Schilddrüsenschmerz einhergehen (116). Glomusgefühl und Schluckstörungen können schon bei direkter oder reflektorischer Beeinflussung der Schluckmechanik ausgelöst werden. Ein direktes Übergreifen des Tumors auf den Ösophagus ist selten und ein ausgesprochen malignes Spätsymptom (116).

Lymph- und Venenstauungen an Hals, Brust und Armen weisen auf eine ungewöhnliche Größe und Lokalisation von Tumorpartien oder auf Metastasen hin. Sie sind keineswegs immer Spätzeichen, da sich manche Malignome auch intrakapsulär mit relativ langsamer Tendenz in einer bestimmten Richtung ausbreiten können. Je größer eine Struma, um so weniger ist dieses Symptom malignomverdächtig (116).

Ein Stridor durch Verengung der Trachea ist wenig aufschlußreich, weil er auch bei benignen Strumen im Hals- und Brustbereich sehr häufig registriert wird (116).

All diese malignomverdächtigen, örtlich bedingten Symptome zählen zu den Spätsymptomen (Tab. 44). Sie können durch Druck, Adhäsionen oder Infiltrationen von einem zuweilen äußerlich nicht erkennbaren tumorösen Schilddrüsenprozeß hervorgerufen werden. Sie sind grundsätzlich nicht von gleichartigen Symptomen benigner Tumoren zu unterscheiden, jedoch um so verdächtiger, je kleiner und unauffälliger eine Struma ist (116).

Frühsymptome

- schnell wachsender Solitärknoten
- szintigraphisch "kalter" Knoten

Spätsymptome

- derbe, höckrige, wenig verschiebbliche Struma
 - indolente Lymphknotenschwellung im Halsbereich
 - Symptome durch tumorbedingte Nervenläsionen
 - Heiserkeit - Rekurrensparese
 - Horner-Symptomkomplex - Irritation des N. sympathicus
 - Hals-, Ohren- und Hinterkopfschmerzen - Druck des N. hypoglossus
 - Schluckbeschwerden
 - Lymph- oder Venenstauung
 - inspiratorischer Stridor
-

Tab. 44: Früh- und Spätsymptome einer Struma maligna (222)

9.1.3. Änderung der Schilddrüsenfunktion

Funktionell sind auch die epithelialen Schilddrüsenmalignome hinsichtlich einer Hormonproduktion selbst dann inaktiv, wenn sie am Jodumsatz teilnehmen. Immerhin können ein hyperaktives follikuläres Schilddrüsenkarzinom und auch follikulär-karzinomatöse Fernmetastasen soviel Schilddrüsenhormon produzieren, daß klinisch eine Hyperthyreose resultiert (115). Man findet in etwa 11 % der Patienten eine Hyperthyreose (9). Wenn aber in einem operierten autonomen Adenom mit Hyperthyreose ein meist okkultes Karzinom festgestellt wird, so ist nicht dieses sondern das übrige adenomatöse Gewebe hormonell hyperaktiv (115). Ebenso häufig, nämlich in etwa 11 % der Fälle (9), findet sich bei progredientem Tumoverlauf durch Destruktion gesunden Parenchyms eine Hypothyreose, meist allerdings erst im Spätstadium und iatrogen im Rahmen der Tumorthherapie (115). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, nämlich in 78 % der Fälle (9) kommt es allerdings zu keiner Störung des Schilddrüsenhormonhaushaltes. Schilddrüsenkarzinome gehen also meistens mit einem euthyreoten Zustand einher (9).

9.1.4. Allgemeinsymptome

Als Allgemeinsymptome sind ohne Spezifität alle diejenigen Auffälligkeiten zu verstehen, die generell auf einen Tumorbefall hinweisen können (Tab. 45). Hierzu gehören eine Reduktion des Allgemeinzustandes, Leistungseinbuße, Gewichtsabnahme, Anämie, Eisenmangel, Hypoproteinämie, beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei Vermehrung der α -Globuline im Blut. Wenn sich bei derlei Veränderungen bei fragwürdigem Schilddrüsenbefund keine anderweitige Erklärung findet, sollte sie Anlaß zu speziellen Schilddrüsenuntersuchungen sein. Allerdings kennzeichnen sie meistens ein relativ spätes Stadium der Erkrankung. Ein im Zusammenhang mit der Gewichtsabnahme gefundener erhöhter Grundumsatz könnte auf den Tumorstoffwechsel zurückzuführen sein und sollte nicht die Ursache für die Fehldiagnose einer Hyperthyreose mit entsprechenden falschen therapeutischen Konsequenzen werden (116).

Reduktion des Allgemeinzustandes
Leistungseinbuße
Gewichtsabnahme
Anämie
Eisenmangel
Hypoproteinämie
BKS-Beschleunigung
Vermehrung der α -Globuline im Blut

Tab. 45: Unspezifische Allgemeinsymptome bei der Struma maligna

9.1.5. Fernsymptome

Fernsymptome werden durch Metastasen verursacht, deren häufigste Lokalisation der Reihenfolge nach sind:

Lymphknoten (Hals und Brust), Lungen, Skelett, Nebennieren, Leber und andere Organe (Tab. 46).

In Differenzierungsgrad und Funktion brauchen diese nicht dem Primärtumor zu entsprechen, so daß als Rarität auch hyperaktive, solitäre Metastasen mit Hyperthyreose und Suppression anderweitigen Schilddrüsengewebes vorkommen. Gelegentlich können Knochenschmerzen, Auftreibungen mit kollateralen Weichteilschwellungen oder Spontanfrakturen (zum Beispiel von Wirbelsäule), auftreten. Diese Skelettschmerzen können rheumatoiden Beschwerden ähneln.

Solitäre Lungenmetastasen sind selten und symptomlos, erst fortgeschrittene multiple Metastasen verursachen eine Dyspnoe bzw. respiratorische Insuffizienz (116).

Ein ausgedehnter Metastasenbefall mit Beteiligung von viszeralen Organen wie Leber, Gehirn ist im Zusammenhang mit der Erstdiagnostik selten, bei unbefriedigender Therapie natürlich ein Endstadium (115).

Lokalisation

Häufigkeit
(in % aller Schilddrüsenmalignome)

Pabst und
Mitarbeiter
1961
N = 111

Parhofer und
Karbaum
1963
N = 162

Klein
1966
N = 140

Heinze
Pabst
1970

Franssila
1971
N = 231

Bockelmann
1970
N = 112

Klein
1977
N = 342

Lymphknoten (Hals und Brust)	25	39	37	33	29	25	41
Lungen	36	28	19	36	23	27	27
Skelett	29	36	19	21	17	27	24
Schädel	5	4	77	—	—	27	8
Wirbelsäule	11	10	9	—	—	27	8
Sternum	—	—	3	—	—	27	—
Humerus	3	7	2	—	—	27	—
Femur	2	2	—	—	—	27	—
Rippen	3	6	2	—	—	27	—
Becken	4	7	5	—	—	27	4
Klavikula	1	—	—	—	—	27	—
Nebennieren, Leber, Trachea, Ösophagus, Zwerchfell, Herz, Nieren und andere Organe	15	30	4	10	9	27	12

Tab. 46: Lokalisation und Häufigkeit von Metastasen von Schilddrüsenmalignomen (nach 116)

9.1.6. Häufigkeit der einzelnen Symptome

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Symptome, so stellt man fest, daß 75 % der Patienten als Erstsymptom ein Wachstum der Schilddrüse registrieren. Die Häufigkeit der verschiedenen Struma maligna Symptome gibt Tab. 48 wieder.

Bei der Erstuntersuchung fanden sich in 35 % der Fälle Solitärknoten und in 50 % der Fälle multiple Knoten im Bereich der Schilddrüse (165), wobei man noch dazu bemerken sollte, daß sich bei genauer histologischer Untersuchung etwa 50 % der Solitärknoten als multipel erwiesen (116). Fernmetastasen fand man bei 15 % der Erstuntersuchten (165).

Wie sich diese drei wichtigen Symptome auf die einzelnen histologischen Malignomtypen verteilen, geht aus Tab. 47 hervor.

Histologischer Malignomtyp	Solitärknoten	Häufigkeit	
		Multiple Knoten	Fernmetastasen
Follikuläres Karzinom N = 8	25 %	50 %	25 %
Papilläres Karzinom N = 20	40 %	50 %	10 %
Medulläres Karzinom N = 7	72 %	14 %	14 %
Anaplastisches Karzinom N = 13	15 %	70 %	15 %

Tab. 47: Häufigkeit der drei wichtigsten Symptome bei der Erstuntersuchung einer Struma maligna (nach 165)

Symptom	N	Häufigkeit
Tastbefund		
Lokales Wachstum	123	75,0 %
Solitärknoten	17	35,0 %
Multiple Knoten	24	50,0 %
Derbe, höckrige, unverschiebbliche Struma	19	11,7 %
Konsistenzzunahme	12	7,4 %
Halslymphknotenvergrößerung	36	22,4 %
Örtlich bedingte Symptome		
Heiserkeit	352	28,0 %
Horner-Symptom	352	5,0 %
Hals-, Ohren-, Hinterkopfschmerz	352	9,0 %
Schmerzen in der Schulter	7	4,3 %
Dysphagie	352	13,0 %
Lymph- und Venenstauung	352	5,0 %
Stridor	352	13,0 %
Husten	10	6,2 %
Zyanose	18	11,1 %
Allgemeinsymptome		
Leistungsverlust	352	41,0 %
Gewichtsabnahme	352	38,0 %
Anämie	352	6,0 %
Erhöhte BSG	352	32,0 %
Erhöhung der α_2 -Globuline	59	54,6 %
γ -Globuline	59	44,1 %
α_1 -Globuline	59	37,3 %
Fernsymptome durch Metastasen	7	15,0 %

Tab. 48: Häufigkeit der verschiedenen Struma maligna Symptome
(nach 165, 116, 9)

Dabei sind beim follikulären, anaplastischen und papillären Karzinom vorwiegend multiple Knoten bei der Erstdiagnose zu finden, beim medullären Karzinom aber in 72 % der Fälle ein Solitärknoten. Fernmetastasen sind mit 25 % beim follikulären Karzinom bei der Erstdiagnose am häufigsten.

Unter den restlichen Symptomen ist die Halslymphknotenschwellung, Heiserkeit und einige Allgemeinsymptome noch relativ häufig. Allerdings müssen diese Zahlenangaben kritisch beurteilt werden und geben nur Hinweise auf die wichtigsten Symptome, die bei unklarer Diagnose die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit eines Schilddrüsenmalignoms lenken sollen. Die Häufigkeit der einzelnen Symptome hängt nämlich davon ab in welchem Stadium der Erkrankung der Patient zur Erstuntersuchung kommt.

9.1.7. Begleiterkrankungen

Silverberg und Mitarbeiter (190) berichten über eine erhöhte Korrelation zwischen Schilddrüsenkarzinom und anderen Krankheiten und Malignomen. Während die Häufigkeit für das zufällige Zusammentreffen von mehreren Malignomen verschiedener Gewebe bei 2,8 % liegt, fanden sie bei 13 % ihrer Patienten gleichzeitig ein weiteres Malignom. Die Häufigkeit der gefundenen Malignome gibt Tab. 49 wieder.

9 % der Patienten mit Schilddrüsenmalignom hatten gleichzeitig ein Adenokarzinom von Zervix, Nieren, Darm, Pankreas oder Prostata, je 2 % der Patienten Retinoblastome oder intestinale Karzinoide (190). Auch andere Autoren berichten über eine hohe Korrelation, bis zu 20 % von Schilddrüsenmalignomen mit anderen primären Malignomen, jedoch müssen diese einzelnen Beobachtungen erst durch umfangreiche epidemiologische Studien bestätigt werden (190).

Die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems überwiegen mit 66 % am weitesten. Dabei leiden jeweils 28 % der Patienten gleichzeitig an einer Hypertonie oder einer Herzinsuffizienz, 10 % der Patienten an Angina pectoris (9).

24 % der Patienten weisen gleichzeitig Erkrankungen von anderen endokrinen Organen auf. So sind 9 % Diabetiker, 7 % weisen Nebennierenrindenadenome oder Nebennierenrindenhyperplasie auf, bei 4 % findet man Nebenschilddrüsenadenome, bei 2 % eine Nebenschilddrüsenhyperplasie (190).

Auch Lungenerkrankungen, besonders das Lungenemphysem mit 17 % sind relativ häufig (9).

Allerdings stehen die meisten Begleiterkrankungen wohl in keinem kausalen Zusammenhang mit dem Schilddrüsenmalignom, sondern sind auf das höhere Lebensalter solcher Patienten zurückzuführen.

Begleiterkrankung	N	Häufigkeit
Malignome	54	13,0 %
Adenokarzinome (Zervix, Niere, Darm, Pankreas, Prostata)	54	9,0 %
Retinoblastome	54	2,0 %
Intestinale Karzinoide	54	2,0 %
Herz- Kreislaufsystem	60	66,0 %
Hypertonie	60	28,0 %
Herzinsuffizienz	60	28,0 %
Angina pectoris	60	10,0 %
Endokrine Erkrankungen	54	24,0 %
Diabetes	54	9,0 %
Nebennierenrindenadenome oder Nebennierenrindenhyperplasie	54	7,0 %
Nebenschilddrüsenadenome	54	4,0 %
Nebenschilddrüsenhyperplasie	54	2,0 %
Lunge	60	18,0 %
Emphysem	60	17,0 %

Tab. 49: Begleiterkrankungen von Struma maligna-Patienten und ihre Häufigkeitsverteilung (nach 9, 190)

Epithelkörperchenhyperplasien oder -adenome bei medullärem Schilddrüsenkarzinom sind nicht ungewöhnlich. Sie sind bei 20 - 50 % der C-Zell-Karzinome zu finden und werden entweder als Folge adaptiver Vorgänge an den durch das C-Zell-Karzinom ausgelösten Hypercalcitoninismus oder als Ausdruck einer endokrinen Polyadenomatose, also im Rahmen eines Sipple-Syndroms gedeutet (205).

Auch Kombinationen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms mit Epithelkörperchenadenom wurden beschrieben, wobei aber hierbei wohl der Hyperparathyreoidismus im Vordergrund steht und das papilläre Schilddrüsenkarzinom die Zweiterkrankung darstellt (205).

Camiel und Mitarbeiter (31) berichten über eine Korrelation zwischen Schilddrüsenmalignomen und einem Gardner' Syndrom. Dabei handelt es sich um eine Kombination von Osteomen, "weichen" Tumoren der Haut, wie Talgzysten, Fibrome, Lipome, und einer häufig erst im 3. - 4. Lebensjahrzehnt auftretenden Polyposis intestini, die zur malignen Entartung neigt. Man vermutet einen genetischen Zusammenhang, und zwar das Vorliegen eines autosomal dominanten Erbleidens, was zur exzessiven Proliferation von Gewebe in Form einer Tumorentstehung führt (31).

In vereinzelten Fällen wurde über das Zusammentreffen einer Sklerodermie mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom berichtet (74). Dabei könnte es sich um eine paraneoplastische progressive Sklerodermie handeln, zumal nach der angelsächsischen Literatur eine rasch progrediente Systemsklerose immer verdächtig auf ein zu Grunde liegendes Malignom ist (74).

9.2. Klinische Besonderheiten des C-Zell-Karzinoms

Obwohl das medulläre, solide Schilddrüsenkarzinom bereits 1951 beschrieben wurde, gelang es erst Hazard 1959 die klinischen Symptome als eine Einheit zu erkennen (77) und somit wurde in die Unterteilung der Schilddrüsenmalignome das medulläre Schilddrüsenkarzinom aufgenommen (219). Williams konnte 1966 erstmals nachweisen, daß es sich dabei um ein Karzinom der C-Zellen handelt. 1968 zeigte Cuncliffe, daß die parafollikulären Zellen der Schilddrüse Calcitonin produzieren (78). Damit war erwiesen, daß das medulläre Schilddrüsenkarzinom ein C-Zell-Karzinom mit Calcitoninproduktion ist (219).

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist ein seltenes Karzinom der Schilddrüse. Die Angaben über die Häufigkeit liegen wie Abb. 14 zeigt zwischen 5 und 10 % aller Schilddrüsenkarzinome (160). Das Malignom tritt in jedem Lebensalter, zwischen 10 und 80 Jahren auf mit einem Altersgipfel von 40 Jahren (156, 5). Frauen werden etwas häufiger als Männer befallen, das Verhältnis liegt bei 1,3 : 1 (160). Wie Abb. 14 zeigt, treten 10 - 20 % der medullären Schilddrüsenkarzinome familiär gehäuft auf (160). In der Literatur ist das Erblichkeitsmuster als autosomal-dominant mit einer Penetranz bis 50 % beschrieben (147). 80 - 90 % der C-Zell-Karzinome kommen sporadisch vor (219), wobei neuere Berichte aus Zentren mit konsequentem Familienscreening eine deutliche Zunahme des Anteils familiärer Formen aufzeigen, ja sogar ein Überwiegen über die sporadische Form annehmen.

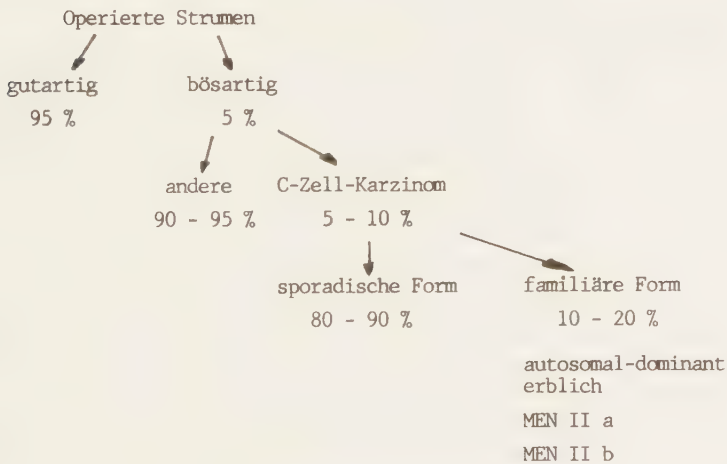


Abb. 14: Häufigkeit des C-Zell-Karzinoms (nach 219)

Wenn man sich die Liste typischer Befunde betrachtet (Tab. 50), so findet man als erstes die Aussage, daß dieses Karzinom ohne Symptome verlaufen kann, obwohl es sich um einen endokrinen Tumor mit Hormonüberproduktion handelt. Trotz der hohen Calcitoninspiegel im Blut bleibt die Überaktivität beim Patienten klinisch stumm (219).

Bemerkbar macht sich das C-Zell-Karzinom daher leider erst verhältnismäßig spät, nämlich wenn es so groß geworden ist, daß es durch Knotenbildung, tastbar oder szintigraphisch nachweisbar, auf sich aufmerksam macht (219).

Man findet Solitärknoten oder multiple Knoten, die sich von anderen benignen oder malignen Schilddrüsenprozessen nicht unterscheiden lassen (5). Die sporadische Form kommt dabei meistens einseitig vor, die familiäre Form vorwiegend bilateral. Anders ausgedrückt findet man bilaterales Vorkommen in 80 % der familiären und in 30 % der sporadischen Form (44). Die familiäre Form entsteht auch vorwiegend multizentrisch auf dem Boden einer C-Zell-Hyperplasie.

Häufig sind zur Zeit der Erstuntersuchung bereits regionale Lymphknotenmetastasen vorhanden, charakteristischerweise neigen diese Metastasen zur Verkalkung. Pearson (156) fand in 37 % der Fälle dichte Verkalkungsherde. Diese ziemlich großen, vereinzelt auftretenden Herde lassen sich gut von den psammomkörperartigen Verkalkungen papillärer Karzinome unterscheiden (156). Beim Fortschreiten des Prozesses kommt es schließlich zu Fernmetastasen in Skelett, Lunge, Leber, die ebenfalls typische Verkalkungen aufweisen können (219, 156).

Etwa 30 % der Patienten klagt über therapieresistente Durchfälle. Durch die Sekretion von vasoaktiven Substanzen, wie Histamin, Serotonin, Prostaglandine, kann es zur Flush-Symptomatik kommen.

Keine Symptome

Schilddrüsentumor

 Solitärknoten

 Multiple Knoten

Lymphknotenmetastasen mit Verkalkung

Fernmetastasen in Skelett, Lunge, Leber

Durchfälle

Flush-Symptomatik

Tab. 50: Klinische Symptomatik des C-Zell-Karzinoms (nach 219)

Die familiäre Form zeichnet sich durch weitere Eigenheiten aus. Sie kommt zusammen mit anderen endokrinen Tumoren und Phakomatosen vor. Man unterscheidet dabei das Sipple-Syndrom, oder Multiple Endokrine Adenomatose (MEN) Typ II a und die MEN Typ II b oder nach Khairi MEN Typ III.

Bei der MEN Typ II a, das erstmals 1961 von Sipple beschrieben wurde, kommt das C-Zell-Karzinom zusammen mit einem Phäochromozytom, einem Hyperparathyreoidismus und einem Cushing-Syndrom vor (Tab. 51).

Klinisches Bild	Tumorsitz	Produziertes Hormon
C-Zell-Karzinom	Schilddrüse	Calcitonin
Phäochromozytom	Nebenniere	Katecholamine
Hyperparathyreoidismus	Epithelkörperchen	Parathormon
Cushing-Syndrom	Schilddrüse oder Nebenniere	ACTH (paraneoplastisch)

Tab. 51: Spezielle klinische Symptomatik beim MEN Typ II a

In 60 - 80 % der Fälle sind die Phäochromozytome bilateral (156). Außerdem sind sie meistens multizentrisch und entstehen auf dem Boden einer Nebennierenrindenhyperplasie (217). Die erhöhte Sekretion von Katecholaminen führt dabei zu anfallsartigen Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen und Palpitationen, Übelkeit und Erbrechen und stellt eine echte Lebensbedrohung dar (133), bedingt durch Blutdruckkrisen und Herzrhythmusstörungen.

In 18 % der Fälle mit Sipple-Syndrom findet man einen primären Hyperparathyreoidismus. Dieser entsteht nach Steiner als Anpassung an den erhöhten Calcitoninspiegel (156). Miller und Mitarbeiter fanden aber auch bei Patienten mit normalen Serum-Calcitoninspiegeln Epithelkörperchenadenome oder -hyperplasie, so daß sie annehmen, daß diese auf Grund einer vererbten Disposition entstehen (156).

Durch die paraneoplastische Sekretion von ACTH kann es zur Ausbildung eines Cushing-Syndroms kommen.

Für gewöhnlich zeigen Malignome mit einer ektopten ACTH-Produktion einen rasch progredienten Verlauf und führen rasch zu Tode, ohne daß sich die einzelnen Symptome eines Cushing-Syndroms entwickeln können.

Im Gegensatz dazu zeigt das C-Zell-Karzinom einen langdauernden, chronischen Verlauf. Auf diese Weise kann es zur Ausbildung eines klassischen Cushing-Syndroms mit all der Vielfalt seiner Symptomatik kommen (173).

1966 beschrieben Williams und Pollock (zit. nach 35) die Assoziation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mit multiplen Neuomen, marfanoidem Habitus und Phäochromozytom. Im Gegensatz zur MEN II a bezeichnete man diese Form von multiplen endokrinen Neoplasien als MEN II b. Im einzelnen findet man multiple Neurome an Lippen, Zunge, in der gesamten übrigen Mundhöhle, an den Augenlidern, der Konjunktiva, ganglioneuromatöse Veränderungen des Magen-Darm-Traktes, der Plexus Meissner und Auerbach, im Tracheobronchialstamm, einen marfanoiden Habitus mit grazilem Hochwuchs, asthenischem Habitus, Muskelschwäche, lange und dünne Extremitäten, überdehnbare Gelenke, Kyphose, Skoliose, Schädelasymmetrien, Trichterbrust, Spitzbogengauzen und andere Veränderungen (114). Außerdem findet man eine charakteristische Facies mit verdickten Lippen und Augenlidern und prominentem Kiefer (55). Gelegentlich kann man eine Neurofibromatose Recklinghausen oder Café-au-lait-Flecken beobachten (121) (Tab. 52).

Multiple Neurome

Lippen, Zunge, Mundhöhle,
Augenlider, Konjunktiva

Ganglioneuromatose

Gastrointestinaltrakt
Tracheobronchialbaum

Marfanoider Habitus

Graziler Hochwuchs, asthenischer Habitus
Grazilität der Extremitäten, überdehnbare Gelenke
Kyphose, Skoliose, Schädelasymmetrien, Trichterbrust
Spitzbogengauzen
Muskelschwund

Charakteristische Facies

Neurofibromatose Recklinghausen

Café-au-lait-Flecken

Tab. 52: Spezielle klinische Symptomatik der MEN Typ II b (nach 121)

9.3. Spezielle diagnostische Verfahren

Der solitäre Schilddrüsenknoten stellt den Kliniker vor große diagnostische Probleme und, da die chirurgische Enukleation des Knotens mit anschließender histologischer Untersuchung den sichersten Weg zur Sicherung der Diagnose darstellt, vor die Schwierigkeit über die Operationsindikation zu entscheiden.

Auf der einen Seite ist nämlich die Wahrscheinlichkeit, daß sich hinter einem Schilddrüsenknoten ein Malignom verbirgt, sehr gering (siehe Kap. 7). Auf der anderen Seite muß aber die relativ gute Prognose von frühzeitig diagnostizierten Karzinomen bedacht werden, die gleich einer adäquaten Therapie zugeführt werden können. Das Ziel einer guten Diagnostik muß also sein, den chirurgischen Eingriff in der Vielzahl von gutartigen Veränderungen zu vermeiden, und trotzdem die wenigen Fälle von Schilddrüsenmalignomen rechtzeitig zu erkennen.

Es muß angestrebt werden die Sensitivität von 100 %, die beim chirurgischen Eingriff erreicht wird, beizubehalten, aber die Spezifität von 0 % bei der chirurgischen Diagnostik zu verbessern.

Anamnese und klinische Untersuchung führen nur in 20 - 50 % der Fälle zur Diagnose eines Malignoms. Trotzdem leisten Angaben wie Alter, Geschlecht, frühere Bestrahlung der Halsregion, rasche Vergrößerung eines Knotens, Konsistenzveränderung, Lymphknotenveränderungen und Metastasen wertvolle Hilfe.

Nachdem aus Anamnese und körperlicher Untersuchung erste Hinweise gewonnen werden, ist es unumgänglich, weitere spezielle Maßnahmen zur Sicherung der Diagnose in Anspruch zu nehmen.

Man unterscheidet in Abhängigkeit von den bereits vorgenommenen therapeutischen Maßnahmen im Rahmen des diagnostischen Programms zwischen einer Primärdiagnostik, d.h. einer Diagnostik bei Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom, einer intraoperativen Diagnostik, einer Untersuchung unmittelbar im Anschluß an die Operation, sowie einer Kontrolluntersuchung im Rahmen der Nachsorge.

- 9.3.1. Diagnostik bei Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom
- 9.3.1.1. Nuklearmedizinische Untersuchungen
- 9.3.1.1.1. Szintigraphie mit ^{99m}Tc und Radiojod

Nach Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung ist der nächste Schritt in der Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms die Schilddrüsen-Szintigraphie. Diese Untersuchung sollte schon deswegen bei einer allgemeinen Tumorsuche an den Anfang gestellt werden, weil nach Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln diese Diagnostik für längere Zeit blockiert ist (220). Mit der Schilddrüsenzintigraphie wird das funktionsfähige Schilddrüsengewebe dargestellt.

Als Radionuklide werden in erster Linie ^{99m}Tc -Technetiumpertechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) und ^{123}J , aber auch ^{131}J verwendet. Dadurch kommen Knoten mit einem Durchmesser größer als 0,5 cm zur Darstellung (137).

^{99m}Tc -Per technetat wird in einer Dosis von 2 - 5 mCi angewandt.

Die Darstellung erfolgt 20 Minuten nach Injektion (137).

Bei einer kurzen Halbwertszeit von rund 6 Stunden resultiert für die Schilddrüse eine Strahlenbelastung von nur einem rad (16). ^{123}J wird in einer Dosis von $1/2 - 1 \text{ mCi}$ oral oder i.v. verabreicht, wobei die Darstellung 2 - 12 Stunden danach erfolgt (137). Die Halbwertszeit beträgt 13 Stunden und die Strahlenbelastung drei rad (16).

^{131}J wird in einer Dosis von $50 \mu\text{Ci}$ gegeben (188), hat aber eine lange Halbwertszeit von 8,1 Tagen (16) und verursacht auf Grund des hohen β -Strahlen-Anteils eine Strahlenbelastung von 75 rad (188).

Tab. 53 gibt die wichtigsten physikalischen Eigenschaften der drei zur Schilddrüsenszintigraphie am häufigsten verwendeten Radionuklide wieder.

Radionuklid	Diagnostische Dosis	Halbwertszeit	Strahlenbelastung
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat	2 - 5 mCi	6 h	1 rad
^{123}J	$1/2 - 1 \text{ mCi}$	13 h	3 rad
^{131}J	$50 \mu\text{Ci}$	8,1 Tage	75 rad

Tab. 53: Die wichtigsten physikalischen Eigenschaften der Radionuklide $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat, ^{123}J , ^{131}J (nach 137, 188, 16)

Auf Grund der hohen Strahlenbelastung für die Schilddrüse, sollte die Verwendung von ^{131}J wenn immer möglich vermieden werden, und eignet sich somit nicht als Suchmethode (137). Bei dringendem Tumorverdacht allerdings, oder bei älteren Patienten, bei denen kein genetisches Risiko mehr besteht, sollte ^{131}J eingesetzt werden, da es gewisse Vorteile bietet (Tab. 54). Wegen seiner physikalischen Eigenschaften, wie Strahlenqualität, größere Halbwertsschichtdicke gegenüber $^{99\text{m}}\text{Tc}$, gelingt auch der Nachweis tiefer gelegener Speicherherde oder Metastasen (85, 162). Weiterhin können mit ^{131}J aufgrund seiner relativ langen Halbwertszeit von 8,1 Tagen Spätszintigramme, zum Beispiel nach 4 - 8 Tagen, mit minimaler Untergrundaktivität geschrieben werden (162).

-
- Physikalische Eigenschaften (Strahlenqualität, Gewebshalbwertschichtdicke) erlauben den Nachweis tieferliegender Speicherherde
 - Anfertigung von Spätszintigrammen mit minimaler Untergrundaktivität
-

Tab. 54: Vorteile der ^{131}J -Szintigraphie gegenüber der Szintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat oder ^{123}J .

Wird die Szintigraphie als Suchmethode eingesetzt, sollte diese aus Strahlenschutzgründen mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oder einem kurzlebigen Jodisotop, wie dem ^{123}J , erfolgen (85).

Die Aussagemöglichkeiten der Schilddrüsenszintigraphie sind vielfältig (Tab. 55).

Beweisend für eine Struma maligna ist die positive Tumorszintigraphie in Form der Darstellung speichernder Metastasen außerhalb der medianen embryonalen Entwicklungsbahnen der Schilddrüse (85).

Die Aufgaben der Tumorszintigraphie sind aber im wesentlichen die Aufklärung der funktionellen Eigenschaften eines Schilddrüsenknotens und die Aufdeckung von weiteren Knoten in einer klinisch einknotigen Drüse (79).

Dabei ist die vergleichende Palpation von großer Bedeutung, denn nur so kann festgestellt werden, ob eine Veränderung der Speicherfähigkeit auch tatsächlich einer tastbaren Läsion entspricht (188).

Es gibt drei mögliche Ergebnisse der Szintigraphie eines solitären Schilddrüsenknotens. Entweder es handelt sich um einen "kalten" Knoten, um einen Knotenkropf, oder um einen warmen oder heißen Knoten. Dies hat wichtige Konsequenzen für das weitere diagnostische Vorgehen (137).

Handelt es sich im Szintigramm nämlich um einen "kalten" Knoten, so ist dies von begrenztem diagnostischen Wert, da über 90 % der "kalten" Knoten gutartig sind (17). Das Problem der Malignomfrequenz in szintigraphisch "kalten" Knoten wurde in Kap. 9.1.1.1. abgehandelt. Besteht allerdings aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung begründeter Verdacht auf ein Malignom, so dient diese negative Tumorszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oder Radiojod der Erhärtung des bestehenden Verdachtes.

Zur weiteren Abklärung wird zunächst eine Sonographie erfolgen, gefolgt von einer zytologischen Untersuchung, wobei wiederum der besondere Wert des szintigraphischen Nachweises darin liegt, den Knoten einer gezielten bioptischen Untersuchung zugänglich zu machen. Auch der Nachweis eines heißen Knotens ist nur von begrenztem Wert, da die Struma maligna keineswegs nur in kalten Knoten gefunden wird, sondern auch speichernde Knoten in 3 - 8 % bösartig sein können (siehe Kap. 9.1.1.1.).

Dabei sei noch darauf hingewiesen, daß organoide, besonders follikuläre Karzinome sich dem szintigraphischen Nachweis entziehen, solange diese klein sind, auch wenn sie am Jodstoffwechsel teilnehmen. Bei klinischem Verdacht muß dann trotz unauffälligen Szintigramms eine Punktion durchgeführt werden (85).

Bei der Szintigraphie mit $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ist zu berücksichtigen, daß, obwohl ^{99m}Tc und ^{123}J in der Mehrzahl der Fälle die gleiche Information liefern, sich gelegentlich Schilddrüsenmalignome speichernd darstellen, während sie im ^{123}J - oder ^{131}J -Szintigramm nach 24 Stunden als Speicherdefekte zu erkennen sind (162).

Die Erklärung hierfür liegt in der Tatsache, daß Pertechetat von der Schilddrüse nur aufgenommen wird, während Jodid aufgenommen, organifiziert, gespeichert und freigesetzt wird. Diese Knoten sind in der Lage das Radionuklid (Pertechetat oder Radiojod) aufzunehmen und erscheinen somit als warme oder heiße Knoten im ^{99m}Tc - oder frühen Radiojod-szintigramm. Sie sind aber nicht fähig Jodid zu organifizieren und erscheinen damit im späten Radiojodszintigramm als kalt (137).

Der einfachste Weg dieses falsch-negative Ergebnis zu klären, ist die Durchführung eines TRH-Tests unmittelbar nach der Tc-Szintigraphie und damit die Identifikation von echten hyperthyreoten Adenomen. Diese Knoten führen durch eine erhöhte Freisetzung von Schilddrüsenhormon zu einer herabgesetzten Empfindlichkeit des Hypophysenvorderlappens auf TRH. Es resultiert eine schwache TSH-Antwort (137).

Ein Radiojodszintigramm wird aber in denjenigen Fällen von funktionierenden Knoten erforderlich, die eine normale TSH-Antwort auf TRH aufweisen und damit keine echten funktionierenden Adenome sind, sondern als nichtfunktionierende, verdächtige Knoten behandelt werden müssen und der weiteren Abklärung bedürfen (137).

In manchen Fällen lassen sich durch seitliche oder halbschräge Projektionen zunächst warm erscheinende Knoten als kalt entlarven (162). Findet man eine multinodöse Struma, während man nur einen Knoten getastet hat, sinkt die Malignomwahrscheinlichkeit unter 1 %, da Malignome in einem Knotenkropf extrem selten sind.

Dagegen steigt die Malignomfrequenz auf 20 % bei Patienten mit einem kalten Solitärknoten, oder einem dominierenden kalten Knoten in einer multinodösen Struma oder in einem Knoten mit diskrepantem ^{99m}Tc- und Radiojodszintigramm (137). Eine Darstellung des szintigraphischen Untersuchungsprogrammes mit ihren einzelnen Aussagemöglichkeiten gibt Abb. 15.

Ganzkörperszintigramme zur Metastasensuche sind bei vorhandener Halsschilddrüse nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Wegen der sehr viel stärkeren Anreicherung des Nuklids im normalen Schilddrüsengewebe kommen potentiell speichernde Metastasen bei nicht operativ entfernter Schilddrüse nur in Einzelfällen zur Darstellung (162).

Trotz der vielen Aussagemöglichkeiten der Tumorszintigraphie (Tab. 55, Abb. 15) zeigen sich einige Grenzen bei der Beurteilung eines Szintigramms (Tab. 56).

Eine Szintigraphie sollte also bei jedem tastbaren Solitärknoten durchgeführt werden, um den Funktionszustand feststellen zu können, um das Vorhandensein eines Knotenknopfes zu erkennen, um die Voraussetzung für eine gezielte Punktion zu schaffen und um eventuell bereits Metastasen zu erkennen.

Nuklearmedizinische Verfahren können bei der Primärdiagnostik, also bei Vorhandensein der Halsschilddrüse eine Struma maligna aber weder beweisen, noch ausschließen.

Aufgrund des geringen Auflösungsvermögens von 0,5 cm schließt auch ein normales Szintigramm ein Malignom nicht aus, seitdem man weiß, daß vor allem papilläre Karzinome sehr klein bleiben können, auch wenn sie bereits Metastasen gesetzt haben.

Auch ein heißer Knoten oder ein Knotenkropf können ein Malignom beherbergen. Außerdem macht das Szintigramm auch keine Angaben über die Dignität eines kalten Knotens, bzw. über das morphologische Substrat der Veränderung. Der Nachweis einer Radiojodaufnahme in Metastasen ist in 95 % der Fälle erst nach Elimination des gesamten gesunden Schilddrüsengewebes möglich (79, 179).

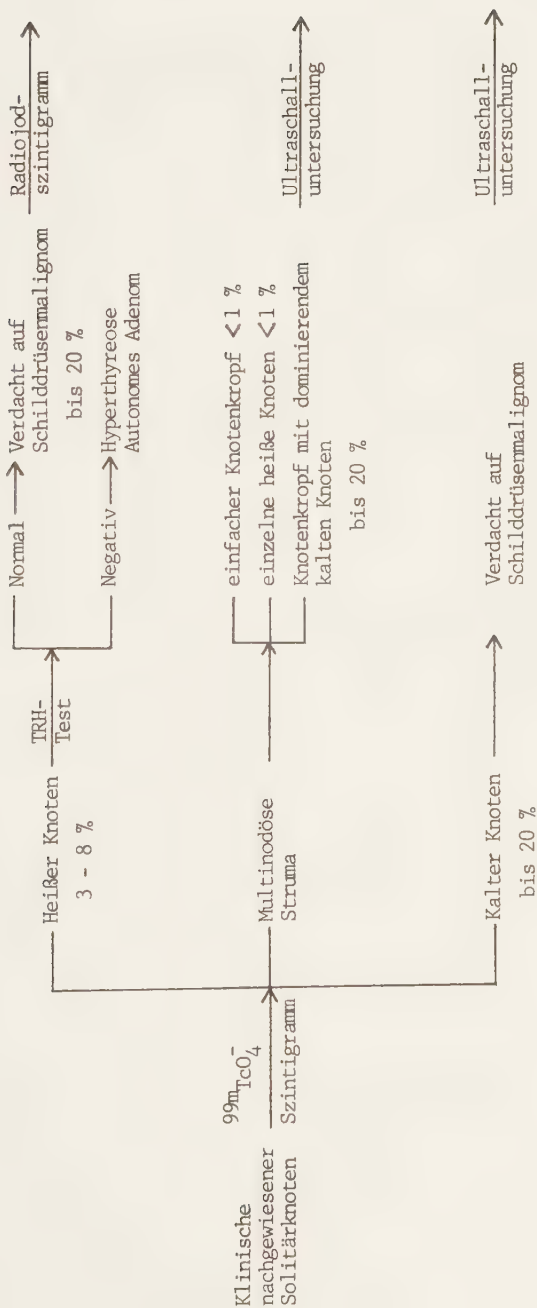


Abb. 15: Szintigraphische Diagnostik und ihre Aussagemöglichkeiten beim klinisch nachgewiesenen Solitärknoten der Schilddrüse mit Malignomverdacht, mit Darstellung der nächsten diagnostischen Maßnahmen.
Die Prozentzahlen geben die Malignomfrequenz wieder (nach 137)

- Positive Tumorszintigraphie

Nachweis von speichernden Metastasen außerhalb der
medianen embryonalen Entwicklungsbahnen der Schilddrüse

- Aufklärung der funktionellen Eigenschaften eines Schilddrüsenknotens (kalt, warm, heiß)
 - Aufdeckung einer multinodösen Struma in einer klinisch einknotigen Drüse
 - Hinweise auf gezielte Punktion
 - Ganzkörperszintigramme zur Metastasensuche
-

Tab. 55: Aussagemöglichkeiten der Tumorszintigraphie (nach 85, 79, 220, 162)

-
- Geringes Auflösungsvermögen
 - Normales Szintigramm, heißer Knoten oder Knotenkropf schließen Malignom nicht aus
 - Keine Angaben über Dignität eines kalten Knotens möglich
 - In 95 % der Fälle kein Nachweis einer Radiojodspeicherung in Metastasen
-

Tab. 56: Grenzen bei der Beurteilung eines Szintigramms (nach 79, 179)

9.3.1.1.2. Spezielle szintigraphische Methoden

Spezielle szintigraphische Methoden sind in neuester Zeit in Erprobung, so zum Beispiel die Fluoreszenzszintigraphie und die Szintigraphie mit sogenannten tumorspezifischen Radionukliden wie ^{75}Se -Methionin, $^{131}\text{Caesium}$, $^{67}\text{Gallium}$ und $^{201}\text{Thallium}$ in der Hoffnung, daß eine unterschiedliche Anreicherung dieser Substanzen innerhalb von kalten Knoten einen Beitrag zur Differentialdiagnose leisten kann (188).

Untersuchungen mit $^{131}\text{Caesium}$ haben ergeben, daß die Anreicherung dieser Substanz abhängig ist vom Zellgehalt. Sonographisch echoarme Bereiche waren immer ^{131}Cs -„kalt“, sie zeigten also keine ^{131}Cs -Aufnahme. In echodichten Arealen kann man aber mit der ^{131}Cs -Szintigraphie zwischen zellichten und zellarmen Bereichen unterscheiden.

Busnardo et al (28) empfiehlt dabei die zellreichen Knoten sofort der Operation zu unterziehen, während bei zellarmen Knoten die Punktionszytologie über die weiteren Maßnahmen entscheidet.

Da jedoch die Punktionszytologie eine einfacher durchführbare Methode mit viel größerer diagnostischer Aussagekraft darstellt, hat sich die ^{131}Cs -Szintigraphie nicht durchsetzen können.

Genauso unsicher in der Aussagemöglichkeit ist auch die ^{67}Ga -Szintigraphie. ^{67}Ga ist ungeeignet zwischen gutartigen und bösartigen Prozessen zu unterscheiden, da es auch in vielen entzündlichen Veränderungen angereichert wird.

Auf diese Weise ist die Methode wegen der geringen Spezifität als diagnostische Maßnahme noch unreif auch wenn es bereits Berichte gibt über eine verminderte ^{67}Ga -Aufnahme in gut differenzierten Adenokarzinomen und über eine erhöhte Anreicherung in anaplastischen Karzinomen, Plattenepithelkarzinomen und in malignen Lymphomen (95).

In jüngster Zeit wurde über eine erhöhte Anreicherung von ^{201}Tl in Schilddrüsenmalignomen berichtet. Gemäß den Ergebnissen von Tonami und Mitarbeiter können 94,4 % der Malignome, aber auch 40 % der Adenome, 50 % der Knotenstrumen und alle Fälle von chronischer Thyreoiditis Thallium-201 anreichern. Auf diese Weise ist die Spezifität dieser Methode nicht sehr hoch, da man zwischen differenzierten Karzinomen und follikulären Adenomen schwer unterscheiden kann. Erwiesen ist aber, daß es sich bei all den ^{201}Tl -positiven Knoten um Veränderungen mit erhöhtem Zellgehalt handelt.

Wenn also die ^{201}Tl -Anreicherung in einem kalten Knoten gering oder fehlend ist, kann man mit großer Wahrscheinlichkeit eine gutartige Veränderung annehmen. Ist aber die ^{201}Tl -Anreicherung groß und ist zudem die Halbwertszeit länger als im umgebenden normalen Gewebe, so ist die Wahrscheinlichkeit einer zellulären Veränderung groß und das Malignomrisiko erhöht (203, 36).

Weiterhin wurden Versuche unternommen, der Abklärung eines malignen Strumaknotens durch Nachweis seiner stärkeren Vaskularisierung mittels der Perfusions-Szintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ oder $^{113\text{m}}\text{In}$ näherzukommen. Auch diese Methoden fanden wegen nicht ausreichender Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen keinen Eingang in die Routinediagnostik (162).

Ermutigende Ergebnisse werden nur mit der Fluoreszenzszintigraphie mitgeteilt. Dabei werden die Elektronen von intrathyreoidalem ^{127}J durch einen externen γ -Strahler (60 keV γ -Strahlung einer $^{241}\text{Americium}$ -Quelle) zur Aussendung einer monochromatischen Röntgenstrahlung angeregt, deren Quantität der Zahl der vorhandenen Jodatome proportional ist (116). Diese Methode erlaubt ohne Inkorporation eines Nuklids bei niedriger Strahlenbelastung eine Quantifizierung des lokalen Jodgehalts.

Während im normalen Schilddrüsengewebe die Jodidkonzentration rund 1 mg/g Gewebe beträgt, liegt sie bei malignen Veränderungen unter 0,02 mg/g Gewebe. Der Jodidnachweis im untersuchten Schilddrüsengewebe würde somit die Malignomwahrscheinlichkeit erheblich reduzieren, während ein Jodidgehalt von weniger als 0,02 mg/g in einem soliden kalten Solitärknoten ein sehr großes Malignomrisiko in sich birgt (197). Mit Ausnahme der Fluoreszenzszintigraphie scheiden alle anderen speziellen szintigraphischen Methoden von der Routinediagnostik aus. Diese Untersuchungen eröffnen zwar erfolgversprechende neue Wege zur Differentialdiagnose des kalten Knotens, bedürfen aber noch weiterer Überprüfung.

9.3.1.2. Ultraschall und Computertomographie

Nachdem man durch die Schilddrüsenszintigraphie Hinweise auf den Funktionszustand eines Solitärknotens gewonnen hat, ist der nächste diagnostische Schritt die Ultraschalluntersuchung.

Sie ermöglicht vor allem Aussagen über die anatomischen Verhältnisse. So gelingt die Abklärung der Lagebeziehung des Knotens zu den benachbarten Strukturen wie Trachea, A. carotis, V. jugularis interna, damit die Abgrenzung intra- und extrathyreoidaler Prozesse (171) und die genaue Abschätzung der Ausdehnung pathologischer Prozesse.

Weiterhin ermöglicht sie, eventuell in Verbindung mit der Szintigraphie eine Größen- und Volumenbestimmung, was wesentlich ist bei der Restgrößenbestimmung nach Resektion und bei der Beobachtung der Größenveränderungen nach suppressiver Hormontherapie (171, 180).

Normalmaße je eines Schilddrüsenlappens sind dabei: Länge $4,95 \pm 1,95$ cm, Breite $3,65 \pm 1,45$ cm, Dicke $2,1 \pm 0,8$ cm, dies entspricht einem Volumen von $34,15 \pm 21,35$ ml.

Da sich jede krankhafte Schilddrüsenveränderung im Ultraschallbild von der normalen Schilddrüse unterscheidet, läßt sich also durch eine dreidimensionale Darstellung der Schilddrüse rein visuell eine hohe diagnostische Treffsicherheit erzielen.

Der neuerdings verwendete Real-time-Schallkopf mit einer relativ hohen Schallfrequenz läßt eine genügend gute Auflösung bei genügend großer Eindringtiefe bewirken. Es können Veränderungen bis zu einem Durchmesser von 1 mm gesehen werden. Somit ist das Auflösungsvermögen besser als bei der Szintigraphie und allen anderen physikalischen Methoden (136, 196). Darin besteht auch eine der wichtigsten Funktionen der Ultraschall-diagnostik, nämlich die Identifikation einer multinodösen Struma bei bestehendem Solitärknoten, was dessen Malignitätsrisiko erheblich senkt (180).

Eine weitere wichtige Aufgabe ist die zuverlässige Differenzierung zwischen zystischen und soliden bzw. partiell zystischen Strukturen, die mit einer Treffsicherheit von über 95 % erreicht werden kann.

Zwar sei an dieser Stelle vor einer unkritischen Gleichsetzung zystisch = benigne gewarnt, da Karzinome auch gelegentlich in zystischen oder gemischt zystisch-soliden Strukturen vorkommen können (171).

Jedoch gilt im allgemeinen, daß der Nachweis einer Zyste mit einem geringen Malignitätsrisiko von nur 0,6 % bis 2 % verbunden ist (16).

Eine wesentliche Bedeutung kommt dabei der genauen Analyse des Ultraschallbildes zu. Flüssigkeit erscheint bei der Sonographie homogen und echofrei, während Gewebe unterschiedlichster Art Binnenechos verursacht. Somit erscheint eine Zyste als ein regelmäßig begrenztes echofreies Gebilde, von dem solide Veränderungen mit zahlreichen unterschiedlichen Echozonen leicht abzugrenzen sind. Auch Blutungen in einen soliden Karzinomknoten sind leicht von einer Zyste zu differenzieren. Man sieht echodichte Bereiche durchsetzt von unregelmäßig begrenzten echoarmen oder echofreien Bezirken, die kleiner sind als der zu ertastende Knoten (138).

In jedem Falle sollte eine sonographisch diagnostizierte Zyste punktiert und damit entleert werden. Das Punktat ist unbedingt einer zytologischen Untersuchung zu unterziehen. Nur bei einem unklaren oder eindeutig malignen Befund, bei Rezidiv der Zyste oder bei anderweitig begründetem Malignomverdacht ist eine chirurgische Intervention angezeigt (137). Es wird vor allem vor einer unausgewählten, prophylaktischen Strumaresektion gewarnt, aufgrund eines grundsätzlich vorhandenen Operationsrisikos und da speziell postoperativ durch den erhöhten TSH-Einfluss ein bis dahin ruhendes Carcinoma in situ Wachstumstendenz bekommen könnte.

Die Ultrasonallagnostik trägt wesentlich zur Verbesserung der in der Einleitung zu Kap. 9.3. erwähnten Spezifität der chirurgischen Diagnostik von 0 % bei. Es resultiert bei dem bis jetzt dargestellten diagnostischen Weg, nämlich Anamnese, klinische Untersuchung, Szintigraphie und Sonographie eine Spezifität von 50 % bei unveränderter Sensitivität von 100 % (137).

Trotzdem ist der Wert der Sonographie noch umstritten, da auch sie keine eindeutige Angaben über die Dignität eines Knotens erlaubt, es ist also nicht möglich aufgrund einer bestimmten im Ultraschallbild sichtbaren Strukturveränderung die sichere Diagnose eines Malignoms zu stellen. Eine Zusammenstellung der wichtigsten Aussagemöglichkeiten der Sonographie gibt Tab. 57 wieder.

Eine weitere Untersuchung, die wegen des großen Aufwandes und wegen des im Vergleich zur Sonographie wenig verbesserten Aussagewertes, noch wenig Verwendung findet, ist die Computertomographie.

Schilddrüsenmalignome sind im computertomographischen Bild durch gegenüber dem normalen Parenchym deutlich erniedrigte Absorptionswerte gekennzeichnet (158). Sie sind dabei nicht von anderen Veränderungen, wie zum Beispiel von der kleinfollikulären Struma zu differenzieren. Für einen Malignomverdacht sprechen primär infiltrierendes Wachstum und die fehlende Abgrenzung zu den umgebenden Halsmuskeln und großen Gefäßen. Die beiden wichtigsten diagnostischen Kriterien der Schilddrüsenmalignome, nämlich Invasion und reduzierte Dichte, können auch von anderen Strukturen, zum Beispiel von großen kolloidhaltigen Knotenstrumen oder Regeneratknoten mit Narbenbildung nach Strumektomie simuliert werden. Somit verliert diese Methode wesentlich an Wertigkeit.

Bedeutung kommt ihr lediglich in der Beurteilung von Tracheakompressionen zu, die im computertomographischen Bild besser als im Ultraschallbild zu erkennen sind und vor allem in der Beurteilung und Volumenbestimmung der restrosternal intrathorakalen Struma, die sich der sonographischen Darstellung weitgehend entzieht (158, 196).

- Aussagen über anatomische Verhältnisse

Ausdehnung pathologischer Prozesse

Abgrenzung intra- und extrathyreoidaler Prozesse

Lagebeziehung zu Nachbarorganen

- Größen- und Volumenbestimmung

Restgrößenbestimmung nach Resektion

Größenveränderung nach suppressiver Hormontherapie

- Identifikation von Läsionen ab 1 mm Durchmesser

- Differenzierung zwischen zystischen und soliden Strukturen

Tab. 57: Aussagemöglichkeiten der Sonographie im Rahmen der
Struma maligna-Diagnostik

9.3.1.3. Feinnadelpunktionszytologie

Die Feinnadelpunktion mit zytologischer Ausstrichuntersuchung hat sich als wichtige Routinemethode in der morphologischen Abklärung von klinisch verdächtigen Schilddrüsenveränderungen gut bewährt (54). Eine Indikation zur Feinnadelpunktion besteht bei tastbaren und szintigraphisch lokalisierbaren Veränderungen der Schilddrüse (42). Im Vordergrund steht die Punktion von klinisch-palpatorisch verdächtigen oder szintigraphisch als kalt erwiesenen Knoten oder Arealen (89). Die Feinnadelpunktion ist eine einfache, den Patienten kaum belastigende, schmerzarme Untersuchung, die jederzeit ambulant durchgeführt werden kann. In einer Sitzung können mehrere Bereiche der Schilddrüse punktiert werden. Bei unzureichender Materialgewinnung kann die Punktion sofort wiederholt werden. Sie wird ohne Anästhesie am liegenden Patienten mit Dorsalflexion des Halses durchgeführt. Es kann jeder noch so kleine Knoten erfaßt werden, vorausgesetzt, daß er tastbar oder durch andere Maßnahmen, zum Beispiel Szintigraphie oder Ultraschall nachweisbar ist (131). Als sogenannte Zufallstreffer werden gelegentlich auch Veränderungen erfaßt, die sich klinisch noch nicht bemerkbar gemacht haben und aufgrund ihrer geringen Größe auch anderen Untersuchungsmethoden noch nicht zugänglich sind.

Da die Schilddrüse ein sehr blutreiches Organ ist, ist die Punktion mit einer dünnen Nadel von 0,6 bis 0,7 mm Durchmesser, zum Beispiel mit einer Kanüle Nr. 16 oder Nr. 12 und einer 10 ml Einmalspritze zu empfehlen. Die Punktate oder Sedimentausstriche von aspirierter Zystenflüssigkeit werden nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt. Ergänzend können auch in Methanol fixierte Präparate nach Papanicolaou oder mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt werden (42).

Mit ernststen Komplikationen ist bei der Punktion der Schilddrüse nicht zu rechnen. Das Risiko ist vergleichbar einer Venenpunktion. Nur sehr selten entstehen im Bereich der Punktionsstelle kleinere Hämatome. Infektionen treten extrem selten auf. Das Risiko der Tumorsextirpation ist ebenfalls sehr gering und von manchen Autoren sogar bezweifelt (42). Kontraindikationen stellen eigentlich nur eine hämorrhagische Diathese bzw. Antikoagulation und wegen der Gefahr der Abszedierung eine akute eitrige Thyreoiditis dar. Auf der anderen Seite ist zu bedenken, daß sich undifferenzierte Karzinome unter dem Bild einer akuten Thyreoiditis manifestieren können, wobei in diesem Falle eine rasche Diagnose durch Zytologie erforderlich ist.

Deswegen sollte eine Thyreoiditis bei Verdacht auf ein Malignom niemals eine absolute Kontraindikation darstellen.

Die Voraussetzungen für die Möglichkeit einer richtigen zytologischen Interpretation von Punktaten sind vielfältig. In erster Linie wichtig ist die richtige und ausreichende Materialgewinnung, d.h. eine sorgfältige Palpation, Aspiration von genügend Material und besonders die gezielte Erfassung des Herdes, was für eine möglichst hohe Treffsicherheit einen geübten Untersucher erfordert (131).

Außerordentlich wichtig sind auch klinische Angaben. So können Behandlungsmaßnahmen, vornehmlich thyreostatische Therapie, zum Beispiel mit Favistan[®], erhebliche Kernanomalien bedingen, die auch histologische Probleme aufwerfen. Schwere jahrelang bestehende Kernatypien sind nach Röntgenbestrahlung, eventuell auch nach Radiojodtherapie zu beobachten und können malignitätsverdächtige Veränderungen vortäuschen. Darüber hinaus können bei Entzündung oder degenerativen, sklerosierenden Veränderungen so starke Zellanomalien auftreten, daß sich zytologisch ein malignitätsverdächtiges Bild ergibt (128).

Die besten Ergebnisse scheinen dort erzielt zu werden, wo klinische Untersuchung, Punktion und zytologische Auswertung in einer Hand liegen (171). Dabei stellt die zytologische Beurteilung des Punktates den Untersucher oft vor große Probleme.

Die Schilddrüsentumoren sind durch eine Vielfalt von Proliferationsmustern und Zelltypen gekennzeichnet. Im Feinnadelpunktat werden sie mit Hilfe zellulärer und struktureller Kriterien erfaßt. Ausschlaggebend für die zytologische Tumordifferenzierung sind Zellgröße und Zellform, die Zellmenge im Punktat und charakteristische Zellverbände.

Probleme ergeben sich zum ersten insofern, als die Zellen im Ausstrich in der Mehrzahl in ungeordneten Haufen liegen und die ursprüngliche Gewebsarchitektur nur noch angedeutet und schemenhaft zu erkennen ist (41, 54).

Grundsätzlich ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung von follikulären Karzinomen gegen gutartige Veränderungen, von pseudopapillären Proliferationen in einer Struma adenomatosa gegen echte papilläre Strukturen (128).

Unabdingbare Voraussetzung für die Karzinomdiagnose in problematischen Fällen ist der Nachweis des infiltrativen bzw. gefäßinvasiven Wachstums (128). Dieser kann jedoch mit dem durch Punktion gewonnenen Material nicht erbracht werden und erfordert eine histologische Untersuchung (68). Auch die Abgrenzung primärer Schilddrüsenmalignome von Metastasen kann Schwierigkeiten bereiten.

Im einzelnen liefert die zytologische Untersuchung folgendes Bild:

Die zytologische Auswertung von Punktaten aus differenzierten Karzinomen ist sehr problematisch. Zwar gibt es Formen, die nach zytologischen Kriterien, wie deutliche Kernanomalien mit Chromatinunregelmäßigkeiten und großen Nukleolen nur mit einem malignen Prozeß vereinbar sind, andere zeigen jedoch ein so uniformes Zellbild, daß die Beurteilung der Dignität aus den Zellveränderungen allein nicht ohne weiteres möglich ist (54).

Die Punktate aus follikulären Karzinomen sind zellreich, kolloidarm oder kolloidfrei und zeigen eine follikelähnliche Anordnung der Zellen. Identische Zellbilder findet man in Knotenstrumen mit mikrofollikulären Gewebsanteilen und follikulären Adenomen (42). Darüber hinaus kommen adenomartige Proliferationen nach thyreostatischer Therapie und Adenome der Nebenschilddrüse in Betracht. Die sogenannten zytologischen Malignitätskriterien, wie Kernvergrößerung, Kernpolymorphie, Kernhyperchromasie und vergrößerte Nukleolen sind bei diesen Veränderungen differentialdiagnostisch ohne Belang. Die Kernatypien in Punktaten aus follikulären Adenomen oder adenomartigen Proliferationen nach thyreostatischer Therapie sind oft ausgeprägter als in Punktaten aus follikulären Karzinomen. Punktate, die eine follikuläre Struktur aufweisen, zellreich sind oder wenig oder kein Kolloid enthalten, sind deshalb unter dem Begriff der "follikulären Neoplasie" oder besser "follikulären Proliferation" zusammengefaßt worden. Der zytologische Nachweis einer follikulären Proliferation stellt eine Indikation zur operativen Klärung dar. Nur bei diesem Vorgehen ist die Erfassung follikulärer Schilddrüsenkarzinome in ausreichendem Maße sicher (42).

Auch für das Hürthle-Zell-Karzinom gilt, daß es zytologisch nicht von einem Hürthle-Zell-Adenom unterschieden werden kann. Oft sind die Kernatypien in Hürthle-Zell-Adenomen sogar stärker ausgebildet als in Hürthel-Zell-Karzinomen. Sind Hürthel-Zellen im Ausstrich dominant, so muß eine histologische Klärung erfolgen (42).

Die Punktate papillärer Karzinome enthalten Zellverbände, die die papilläre Tumorstruktur wiedergeben. Die Zellen haben scharfe Zytoplasma-grenzen, die Kerne sind rund, oval und enthalten oft intranukleäre Zytoplasmaeinschlüsse. Man erkennt die Milchglasstruktur der Kerne. Die papillären Karzinome zeigen eine Tendenz zur Zystenbildung, deshalb ist eine sorgfältige Untersuchung der Sedimentausrichthe des Zystenpunktsats geboten.

Die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms stößt bei Nachweis von atypischen Plattenepithelzellen kaum auf Schwierigkeiten.

Undifferenzierte Karzinome werden zytologisch auch leicht erkannt.

Die Tumorzellen liegen überwiegend frei. Das Zytoplasma ist meistens unscharf begrenzt. Die Kerne sind vergrößert, polymorph, hyperchromatisch und zeigen ein vergrößertes Chromatingerüst. Häufig sind sogar multiple vergrößerte Nukleolen und atypische Mitosen nachweisbar. Die Abgrenzung gegenüber einer Metastase ist zytologisch oft schwierig. Dies gilt insbesondere für Metastasen kleinzelliger Bronchialkarzinome.

Die Punktate medullärer Schilddrüsenkarzinome enthalten neben kleinen unregelmäßigen Tumorzellverbänden dissoziierte Tumorzellen. Die runden oder ovalen Zellen enthalten meist exzentrisch gelegene ovale, runde oder elongierte Kerne. Das Kernchromatin ist vergrößert und in der Regel sind prominente Nukleolen nachweisbar. Charakteristisch ist eine feine eosinophile Granulation des Zytoplasmas, die in der May-Grünwald-Färbung zur Darstellung kommt.

Mit Kongorot kann der Nachweis von Amyloid geführt werden (42).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß man unter den primären und sekundären Tumoren der Schilddrüse vom zytologischen Gesichtspunkt aus zwei Gruppen unterscheiden kann, nämlich eine Gruppe, die zytologisch als solche erkannt und klassifiziert werden kann, sowie eine zweite, bei der dies nicht oder zumindest nicht sicher möglich ist (Tab. 58).

Zu den zytologisch erkennbaren malignen Tumoren gehören als primäre Tumoren mäßig und wenig differenzierte follikuläre Karzinome, papilläre, medulläre und anaplastische Karzinome und als sekundäre Tumoren hyper-nephroide Karzinome, Plattenepithelkarzinome, Gallertkarzinome, klein-zellige Bronchialkarzinome und maligne Lymphome hohen Malignitätsgrades. Zu der zweiten Gruppe der zytologisch nicht sicher erkennbaren malignen Schilddrüsentumoren gehören hochdifferenzierte follikuläre Karzinome und onkozytäre Karzinome sowie maligne Lymphome niedrigen Malignitätsgrades.

I. Zytologisch erkennbare maligne Tumoren der Schilddrüse

A. Primäre Tumoren

1. Mäßig und wenig differenzierte follikuläre Karzinome
2. Papilläre Karzinome
3. Medulläre Karzinome
4. Anaplastische Karzinome

B. Sekundäre Tumoren

1. Hypernephroide Karzinome
2. Plattenepithelkarzinome
3. Kleinzellige Bronchialkarzinome
4. Gallertkarzinome
5. Maligne Lymphome hohen Malignitätsgrades

II. Zytologisch nicht oder nicht sicher erkennbare maligne Tumoren der Schilddrüse

A. Primäre Tumoren

1. Hochdifferenzierte follikuläre Karzinome
2. Onkozytäre Karzinome

B. Sekundäre Tumoren

1. Maligne Lymphome niedrigen Malignitätsgrades

Tab. 58: Unterschiedliche zytologische Erkennbarkeit maligner Schilddrüsentumoren bei Feinnadelpunktion

Beim Bild der follikulären Proliferation wird zur Sicherung der Diagnose die histologische Untersuchung empfohlen. Außerdem gilt allgemein, daß die Beurteilung eines Punktates unbedingt zusammen mit dem klinischen Bild erfolgen sollte (57). Dabei darf ein negativer zytologischer Befund bei verdächtigem klinischen Befund nicht von einer Strumaresektion abhalten (57).

Bei der zytologischen Beurteilung eines Punktates werden die verschiedenen Veränderungen in Gruppen von 0 - V zusammengefaßt. Die Gruppeneinteilung der zytologischen Befunde ist in Tab. 59 wiedergegeben. Dabei bedeuten die Gruppen 0 - II einen negativen Befund, d.h. das Punktat ist nicht malignomverdächtig.

Es finden sich entweder keine pathologischen Veränderungen oder es handelt sich um benigne Erkrankungen. Bei Gruppe III ist die Beurteilung unklar, man findet verdächtige Veränderungen, kann sie aber nicht sicher einem Malignom zuordnen. Gruppe IV und V bedeuten einen positiven Befund und bedürfen der sofortigen weiteren Abklärung bzw. der Operation bzw. anderweitigen Therapie. Eine Zusammenfassung der Bedeutung dieser Gruppeneinteilung für das weitere Vorgehen gibt Abb. 16 wieder.

Gruppe	Zytologischer Befund	Beurteilung
Gruppe 0	Kein verwertbares Zellmaterial	negativ
Gruppe I	Völlig normale, unauffällige Zellen	negativ
Gruppe II	Zytologische Abweichungen von der Norm, zum Beispiel mit degenerativen Veränderungen, Makrophagen, Entzündungszellen	negativ
Gruppe III	Zellanomalien, zum Beispiel mit Variationen der Kerngröße, Nukleolen, zahlreiche Onkozyten, follikuläre Neoplasie	unklar
Gruppe IV	Zellatypien, malignitätsverdächtig, histologische Abklärung dringend anzuraten	positiv
Gruppe V	Zellatypien so hochgradig, daß Malignitätsdiagnose eindeutig	positiv

Tab. 59: Gruppeneinteilung der zytologischen Befunde bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten (128)

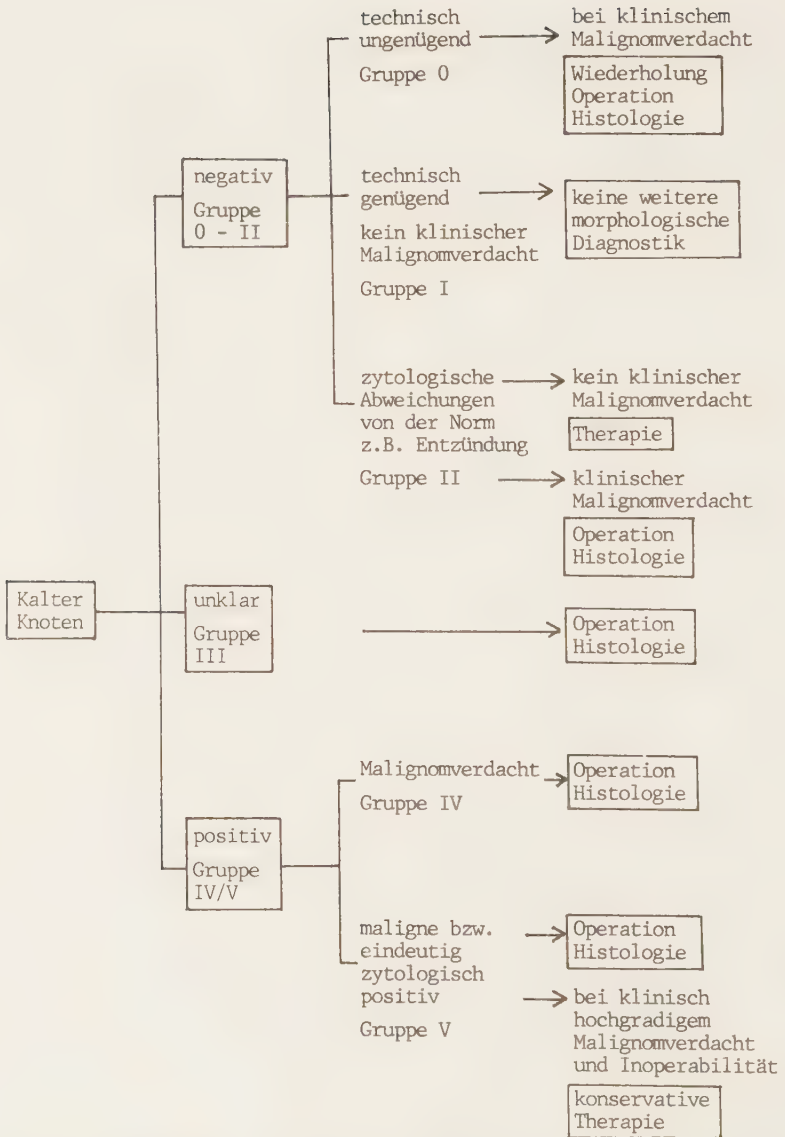


Abb. 16: Bedeutung der Schilddrüsenfeinnadelpunktion in der Diagnostik des szintigraphisch kalten Knotens (128)

Bei all der genannten Problematik hat die Feinnadelpunktionszytologie in der Hand des geübten eine große Treffsicherheit für die Malignomdiagnostik mit einer Sensitivität von 90 - 98 % und einer Spezifität von rund 90 %. Eine Zusammenfassung der Angaben verschiedener Autoren gibt Tab. 60.

Autor	Jahr	Sensitivität in Prozent
Löhrs	1976	95,0 %
Droese		93,0 %
Galvan	1973	98,0 %
Galvan	1976	93,7 %
Droese	1976	90,0 %
De Haven	1979	92 - 97 %
Heinze	1979	98,0 %
Reiners	1980	90 - 95 %

Tab. 60: Sensitivität der Feinnadelpunktionszytologie bei verschiedenen Autoren

In der Sensitivität von im Mittel 95 % sind etwa 5 - 10 % falsch negative Punktate bei vorhandenem Schilddrüsenmalignom enthalten (Tab. 61).

Ein falsch positiver Befund wird bei 0 - 4 % der Patienten erhoben (Tab. 61).

Die zytologische Tumorklassifizierung deckt sich in etwa 88 % der Fälle mit der histologischen Diagnose (41).

Als Hauptursache für die falsch-negativen und falsch-positiven Befunde sind die in Tab. 62 unter 7. und 8. aufgeführten Faktoren zu werten.

Die Bedeutung der Feinnadelpunktionszytologie liegt in erster Linie in der Möglichkeit mit einer großen Treffsicherheit von rund 95 % ein Malignom zu diagnostizieren und mit einer Treffsicherheit von 88 % sogar den richtigen histologischen Tumortyp zu erkennen. In den meisten Fällen bedeutet dies die Operationsindikation bzw. bereits eine gezielte Operationsplanung, d.h. die Schilddrüsenoperation wird je nach Befund als "diagnostische Operation" mit Schnellschnittuntersuchung oder als Thyreoidektomie mit funktioneller Neck dissection angelegt (85).

Autor	Jahr	falsch-negative Diagnosen	falsch-positive Diagnosen
Einhorn und Franzen	1953 - 1961	7,7 %	0
Löwhagen	1961 - 1966	17,4 %	0,7 %
Löwhagen	1970 - 1975	9,6 %	0
Galvan	1967 - 1976	7,7 %	
Droese	1977	6,6 %	2,0 %
Lang	1970 - 1977	27,5 %	0
Finsterer	1971 - 1972	7,0 %	4,0 %

Tab. 61: Treffsicherheit der Feinnadelpunktionszytologie unter Angabe der falsch-negativen und falsch-positiven Diagnosen nach verschiedenen Autoren

Ein negativer zytologischer Befund, d.h. das Fehlen eines Malignitäts-hinweises wird bei einem erhöhten allgemeinen Operationsrisiko eine abwartende Haltung erleichtern, auch wenn klinisch ein gewisser Verdacht besteht. In diesem Falle wird man eher zur Wiederholung der Punktionszytologie in regelmäßigen Abständen neigen.

Bei Inoperabilität erübrigt sich ein weiterer operativ-bioptischer Eingriff. Bei gutartigen Veränderungen, wie Kolloidstruma, zystisch-regressive Veränderungen oder entzündliche Veränderungen, sind dadurch auch weitere diagnostische Maßnahmen überflüssig (128).

Tab. 63 gibt einige Regeln an, die für die Beurteilung eines kalten Knotens und für die Operationsindikation beachtet werden sollten, damit eine möglichst große Treffsicherheit erzielt wird (58).

Von der Feinnadelpunktionszytologie eindeutig zu trennen ist die kombinierte zytologisch-histologische Untersuchung von mit groben Punktionsnadeln gewonnenen "Stanzzyindern". Diese Untersuchung ist wesentlich aufwendiger, erfordert eine Lokalanästhesie und eine Hautinzision. Die Komplikationsrate ist erhöht. So kommt es häufiger zu Hämatomen, Infektionen, Verletzungen der Trachea oder des N. laryngeus recurrens. Es besteht eine gewisse Gefahr der Tumorverschleppung. Da diese Methode keine größere Treffsicherheit aufweist als die Feinnadelpunktionszytologie und außerdem nur Knoten von mindestens 2 cm Durchmesser erfaßt werden können, ist sie als diagnostische Maßnahme verlassen worden(43,

-
- | | |
|--|--|
| 1. Indikation: | - klinisch-palpatorisch verdächtiger Knoten
- szintigraphisch kalter Knoten |
| 2. Vorzüge: | - einfache, den Patienten kaum belästigende, schmerzarme Untersuchung
- ambulant durchführbar
- beliebig oft wiederholbar
- keine Anästhesie erforderlich
- Erfassung von beliebig kleinen Knoten |
| 3. Instrumente: | - Einmalnadel Nr. 16 oder Nr. 12
- 10 ml Einmalspritze |
| 4. Färbung: | - May-Grünwald-Giemsa
- Papanicolaou
- Hämatoxylin-Eosin |
| 5. Komplikationen: | - extrem selten
(keine Hämatome, Infektionen, Tumorverschleppung) |
| 6. Kontraindikationen: | - hämorrhagische Diathese
- Antikoagulation
- akute, eitrige Thyreoiditis |
| 7. Voraussetzungen einer richtigen zytologischen Interpretation: | - sorgfältige Palpation
- ausreichende Materialgewinnung
- gezielte Erfassung des Herdes
- ausreichende klinische Angaben über
thyreostatische Therapie
vorausgegangene Röntgenbestrahlung
und Radiojodtherapie
bekannte Entzündungen oder
degenerativ-sklerosierende
Veränderungen |
| 8. Problematik der histologischen Diagnostik: | - Abgrenzung von follikulären Karzinomen gegen gutartige Veränderungen
- Abgrenzung von pseudopapillären Proliferationen gegen echte papilläre Strukturen
- Fehlen der Nachweismöglichkeit von infiltrativem bzw. gefäßinvasivem Wachstum
- Abgrenzung primärer Schilddrüsenmalignome von Metastasen |
-

-
9. Bedeutung:
- Malignomdiagnose mit einer Treffsicherheit von 95 %
 - Diagnose des histologischen Tumortyps mit einer Treffsicherheit von 88 %
 - Stellung der Operationsindikation und Operationplanung
 - Stellung der Indikation zur konservativen Therapie bei Inoperabilität
-

Tab. 62: Wichtige Hinweise über die Feinnadelpunktionszytologie als diagnostische Maßnahme

1. Punktion und zytologische Begutachtung sollten von einem geübten Kliniker durchgeführt werden, der außerdem den Patienten auch klinisch untersucht. Zumindest sollte ein enger Kontakt zwischen Zytologen und Kliniker bestehen.
 2. Das Punktat sollte noch in Anwesenheit des Patienten begutachtet werden, da bei ungenügendem Zellgehalt eine neuerliche Punktion angeschlossen werden kann.
 3. Besteht aufgrund des zytologischen Befundes der geringste Verdacht auf Malignität, ist unter allen Umständen eine Strumaresektion durchzuführen.
 4. Jeder kalte Knoten ist auch bei negativem zytologischen Befund unter Schilddrüsenhormonzufuhr wiederholt mit Punktion zu kontrollieren. Ist ein Knoten klinisch suspekt, so ist auch bei negativem zytologischen Befund eine Strumaresektion erforderlich.
 5. Liegen mehrere kalte Knoten vor, so ist eine Strumaresektion vorzuziehen, da die Gefahr besteht, daß nicht alle Knoten im Punktat erfaßt werden (58).
-

Tab. 63: Regeln, die zur Erzielung einer großen Treffsicherheit bei der Beurteilung eines kalten Knotens und für die Operationsindikation beachtet werden sollten (58)

9.3.1.4. TSH-Suppression

Einige Autoren beschreiben Versuche der Diagnostik eines Schilddrüsenmalignoms mit Hilfe einer drei Monate währenden TSH-Suppression (138). Das Schrumpfen eines Knotens nach Schilddrüsenhormontherapie kann als Hinweis auf die Gutartigkeit des Knotens gewertet werden. Diese Überlegung geht von der Theorie aus, daß die meisten gutartigen Schilddrüsenknoten auf dem Wege einer Hypertrophie und adenomatöser Veränderungen durch eine vermehrte TSH-Stimulation entstehen. Entsprechende Dosen exogen zugeführter Schilddrüsenhormone hemmen die TSH-Freisetzung, verhindern somit ein weiteres Wachstum des Knotens und führen somit allmählich zu dessen Regression (79). Nach Angaben aus der Literatur zeigen 46 % der Patienten mit Solitärknoten und 24 % der Patienten mit multiplen Knoten eine teilweise oder komplette Regression der Knoten (79).

Kommt es zu keiner Beeinflussung des Wachstums nach erfolgter TSH-Suppression durch Schilddrüsenhormone, so ist dies ein Hinweis auf Malignität, da Malignome erwiesenermaßen eine veränderte TSH-Rezeptoraktivität aufweisen (17).

Eine Begrenzung ihrer Wertigkeit bekommt diese Methode dadurch, daß es eine Reihe von Malignomen, besonders hochdifferenzierte Karzinome, gibt, die eine gewisse TSH-Abhängigkeit aufweisen und damit ebenfalls einen Wachstumsstillstand aufweisen (79). De Haven und Mitarbeiter (79) berichten, daß 13 % der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom eine partielle, wenn auch nicht komplette Schrumpfung ihrer Schilddrüsenknoten aufwiesen. Die Befürworter dieser Methode verlangen eine Größenreduktion von mindestens 50 % (17). Der Knoten wird monatlich sonographisch untersucht. Wenn das Wachstum nach drei Monaten fortschreitet wird er exzidiert, ebenso wenn die Größe nach 6 Monaten unverändert bleibt. Ist nach 3 Monaten der Knoten um mindestens 50 % geschrumpft, so wird eine lebenslange Suppressionstherapie mit $150\mu\text{g}$ L-Thyroxin empfohlen, bei gleichzeitiger regelmäßiger Überwachung, da manche Knoten zwar initial schrumpfen, später aber Wachstumstendenz entwickeln können (138).

9.3.1.5. Röntgenuntersuchungen

Zum Standardprogramm bei der Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms gehören auch Röntgenuntersuchungen zur Darstellung des verdrängenden oder invasiven Wachstums und zur Metastasensuche. Eine spezifische Funktion im Sinne der Frühdiagnose der Struma maligna kommt den Röntgenuntersuchungen jedoch nicht zu (89).

Es werden als erstes Aufnahmen des Halsbereiches a.-p. und seitlich angefertigt. Gelegentlich sieht man dabei Verkalkungen, die an ein papilläres, medulläres oder anaplastisches Karzinom denken lassen. Typisch für das papilläre Karzinom sind die sogenannten Psammonkörper-Schatten, während beim medullären und anaplastischen Karzinom eher nichtspezifische Verkalkungen zu beobachten sind (162, 116).

In verdächtigen Fällen wird man Befunde durch Schichtaufnahmen weiter abklären (116).

Zur besseren Darstellung von Verkalkungen im Halsbereich hat sich die Xeroradiographie gut bewährt, die in 75 % der Fälle die Verkalkungsherde sichtbar machen kann, im Gegensatz zu 35 - 50 % bei der normalen Röntgentechnik. Dies liegt zum Teil auch daran, daß Psammonkörper mit ihrem Durchmesser von 50 - 75 μ unter dem Auflösungsvermögen von 500 μ der konventionellen Röntgentechnik liegt. Die Xeroradiographie hat ein wesentlich höheres Auflösungsvermögen, so daß auch so kleine Veränderungen wie Psammonkörperchen gesehen werden können (111).

Weitere Maßnahmen zur Klärung der Frage nach Größe und invasivem Wachstum des Prozesses sind Funktionsaufnahmen der Trachea mit Saug- und Preßversuch (85), sowie Breischluck mit Kontrastdarstellung des Hypopharynx und des Ösophagus (85, 120) und gegebenenfalls auch in Schrägstellung zur genauen Trachealdarstellung. Die Abgrenzung eines benignen von einem malignen Prozeß ist allerdings nicht möglich (116). Für die Metastasensuche unerlässlich sind Röntgenaufnahmen von Thorax in 2 Ebenen zur Darstellung von Lungen, Rippen, Sternum und Mediastinum, sowie wenigstens Wirbelsäule, Schädel und Becken (116).

Überdies sollte jeder überraschend festgestellte osteoplastische oder osteoklastische metastatische Knochenprozeß oder gar eine durch Metastasen bedingte Spontanfraktur ohne bekannten Primärtumor an ein Schilddrüsenmalignom denken lassen, dies auch bei nicht pathologischem Tastbefund am Hals (116).

Auch Lungenmetastasen haben kein irgenwie auf die Schilddrüse hiweisendes Aussehen. Sie können solitär, multipel, in Form größerer Rundschaten oder auch dispers wie bei einer Miliartuberkulose imponieren.

Auf die Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln sollte wenn möglich verzichtet werden, da diese die Möglichkeit der späteren Diagnostik und Therapie mit radioaktivem Jod schwerst beeinträchtigt und außerdem durch Basedowifizierung der Schilddrüse unter Umständen die gesundheitliche Situation erheblich zu verschlechtern droht (116, 89).

Aus diesem Grunde und zusätzlich wegen des relativ hohen Aufwandes und Risikos verglichen mit dem geringen differentialdiagnostischen Aussagewert werden heute Arteriographie und Lymphographie zu den kontraindizierten Maßnahmen gerechnet.

Eine Zusammenfassung der sinnvollen radiologischen Maßnahmen im Rahmen der Primärdiagnostik einer Struma maligna gibt Tab. 64.

- Röntgenuntersuchung

Halsbereich a.-p. und seitlich
Thorax in 2 Ebenen
Wirbelsäule
Schädel
Becken

- Funktionsaufnahmen der Trachea mit Saug- und Preßversuch
- Kontrastdarstellung des Hypopharynx und des Ösophagus
- Xeroradiographie des Halsbereiches

Tab. 64: Sinnvolle radiologische Untersuchungsmethoden im Rahmen der Primärdiagnostik einer Struma maligna

9.3.1.6. Jodstollwechseldiagnostik und Tumormarker

Da Jodstoffwechselbefunde vom Funktionszustand der Schilddrüse abhängen und in nicht desolaten Fällen stets genügend Gewebe zur Aufrechterhaltung einer euthyreoten Stoffwechselsituation vorhanden ist, erscheint die Rolle der Hormonanalytik für die Diagnose einer Struma maligna relativ unbedeutend (89, 116). Der Tumor zeigt relativ selten endokrinologische Aktivität. Die Serumspiegel für Thyroxin und Trijodthyronin sind normal. Nur in 1 - 2 % der Fälle findet sich eine Hyperthyreose (89). Hyperthyreote Tumorsituationen sind bei hyperaktivem Primärtumor nur zytologisch oder durch den verdächtigen Tastbefund als maligne zu erkennen, während bei hyperaktiven Fernmetastasen zunächst der homöostatisch supprimierte Jodumsatz der Halsschilddrüse als divergent zu den serologischen Parametern auffällt. Eine Beschleunigung des thyreoidalen Jodumsatzes im Sinne einer erhöhten Hormonphase im ^{131}J -Zweiphasenstudium kann durch neoplastische Verkleinerung des Jodpools bedingt sein und ist kombiniert mit normalen oder erniedrigten Hormonspiegeln im Blut (116).

Als wesentlich wichtiger für die Diagnostik einer Struma maligna haben sich in den letzten Jahren radioimmunologische Meßmethoden für Thyreoglobulin und Calcitonin erwiesen (171). Die Thyreoglobulinbestimmung hat dabei wegen der geringen Spezifität in der Abgrenzung der Karzinome von anderen Schilddrüsenerkrankungen weniger Bedeutung für die primäre Karzindiagnostik (siehe Kap. 6.5.4.7.).

Große Bedeutung hat in den letzten Jahren jedoch die radioimmunologische Calcitoninbestimmung für die primäre Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms erlangt (siehe Kap. 6.6.2.1.5.).

Dabei ist von diagnostischem Aussagewert der basale Calcitoninspiegel in Serum oder Urin, sowie Werte nach Stimulation mit Pentagastrin, Kalzium oder im Urin (siehe Kap. 6.6.2.1.). Der Nachweis erhöhter Calcitoninkonzentration erlaubt die Diagnose schon im okkulten Stadium, noch vor dem Tast- oder Sichtbarwerden von Knoten.

Auch die Bestimmung des CEA-Spiegels im Serum ist von diagnostischer Bedeutung (siehe Kap. 6.6.2.2.).

9.3.1.7. Weitere diagnostische Maßnahmen

Eine Kehlkopfspiegelung kann klären, ob bei verdächtiger Struma oder Heiserkeit, Epithelarrosionen oder tumoröse Durchbrüche in Larynx und Trachea vorliegen.

Eine laryngoskopische Untersuchung ermöglicht außerdem eine exakte Beurteilung der Motilität der Stimmbänder und damit eine Beurteilung der Rekurrensbeteiligung. Eine Stimmbandparalyse bei Struma weist fast immer auf ein Malignom hin, wobei die Prognose dann bereits relativ schlecht ist (116, 120).

Eine Ganzkörperknochenszintigraphie kann als Screening-Methode zum Nachweis von Knochenmetastasen eingesetzt werden (85).

Die Thermographie ist mit einer hohen Fehlerquelle belastet, weil die Wärmestrahlenmessung der Halsregion eher durch die hautnahe verlaufenden großen Gefäße als durch die Drüse bestimmt wird. Deren Verhalten im Thermogramm ist offensichtlich stärker von der Vaskularisierung als vom Stoffwechsel abhängig (116).

Ein neuer diagnostischer Weg eröffnet sich durch die Möglichkeit der "in vivo" Lokalisation von Schilddrüsentumoren mit Hilfe von Antikörpern gegen CEA und Thyreoglobulin, die mit ^{131}J radioaktiv markiert sind. Es besteht somit die Möglichkeit der Tumorlokalisation, sowie des Nachweises von lokalen Metastasen und Fernmetastasen in Knochen und Viscera beim medullären und follikulären Karzinom. Die untere Nachweisgrenze ist 1,5 cm. Von besonderer Bedeutung erscheint diese Methode vor allem zur Diagnostik von Metastasen, die zwar Thyreoglobulin produzieren, jedoch kein Radiojod aufnehmen und somit szintigraphisch nicht erfassbar sind (24).

9.3.1.8. Untersuchungsprogramm bei der Primärdiagnostik

Das für die Primärdiagnostik der Struma maligna notwendige Untersuchungsprogramm ist in Tab. 65 dargestellt. Dabei kommt nur den Standarduntersuchungen wesentliche Bedeutung zu. Die speziellen diagnostischen Maßnahmen sind in den meisten Fällen wegen der geringen diagnostischen Aussagekraft nicht angezeigt und kommen nur bei speziellen Fragestellungen zur Anwendung. Obwohl viele Verfahren eine gute Treffsicherheit haben, gelingt die präoperative Diagnose trotzdem nur in 54,3 % der Fälle (85).

Standarduntersuchungen

1. Anamnese
2. Klinischer Befund
3. Szintigraphie mit Technetium und evt. Radiojod
4. Ultraschalluntersuchung
5. Aspirationszytologie
6. TSH-Suppression
7. Röntgenuntersuchung
8. Laryngoskopie
9. Tumormarker (Calcitonin, CEA)

Spezielle diagnostische Maßnahmen

1. Fluoreszenzszintigraphie
2. Xeroradiographie
3. Radioaktiv markierte Antikörper gegen Thyreoglobulin und CEA
4. Computertomographie
5. Szintigraphie mit tumorspezifischen Radionukliden

Überflüssige Untersuchungen

1. Hormonanalyse
2. Thermographie

Kontraindizierte Maßnahmen

1. Arteriographie
2. Lymphographie

Tab. 65: Diagnostisches Programm bei der Primärdiagnostik der Struma maligna (85).

9.3.2. Intraoperative Diagnostik

Neben seinen therapeutischen Aufgaben nimmt der Chirurg auch eine zentrale diagnostische Position ein. Ihm kommt als erstes die Aufgabe zu, den Operationssitus genau zu beschreiben und im Operationsprotokoll Angaben über Tumorgroße, Tumorausbreitung, Infiltration von Nachbarorganen und Befall von Lymphknoten, zu fixieren (162, 85). Eine zentrale Stellung nimmt auch die intraoperative histologische Schnellschnittuntersuchung ein mit einer Treffsicherheit von 95 % (12). Es muß grundsätzlich bei jeder Schilddrüsenoperation verdächtiges Gewebe im Schnellschnitt untersucht werden (53).

Das Operationspräparat sollte wenn möglich den gesamten veränderten Bezirk enthalten, die Kapsel sollte mitentfernt werden, es sollte also noch ein Teil gesundes Gewebe exzidiert werden, um genau Kapsel- und Gefäßeinbrüche und die Grenzen der Infiltration beurteilen zu können (85). Dabei sollte der Pathologe entscheiden ob es sich um ein Karzinom oder eine gutartige Erkrankung handelt, welcher histologische Typ vorliegt und ob Lymphknoten befallen sind (Tab. 66).

-
- Entscheidung über Dignität des Operationspräparates
 - Festlegung des histologischen Tumortyps
 - Angaben über Befall von Lymphknoten
-

Tab. 66: Aufgabe des Pathologen bei der intraoperativen Diagnostik (53)

Folgende Befunde müssen stets fixiert werden:

1. Tumorgroße
2. Tumorausbreitung (einseitiger oder beidseitiger Befall)
3. Kapselinfiltration bzw. Kapseldurchbruch
4. Homolateraler, kontralateraler Lymphknotenbefall
5. Histologie

Auf der Grundlage der makroskopisch und histologisch intraoperativ erhobenen Befunde ist die Stadieneinteilung nach dem TNM-System vorzunehmen (siehe Kap. 3.3.) Diese bildet für die weitere Operation, für die Durchführung der weiteren Differentialtherapie und für die Abschätzung der Prognose eine wichtige Information.

9.3.3. Sekundäre postoperative Diagnostik

Die erste diagnostische Maßnahme nach der Operation eines Schilddrüsenmalingoms ist die Szintigraphie mit ^{131}J (Tab. 67). Sie sollte nicht mit Technetium durchgeführt werden, da:

1. Das Speicherungsverhalten von Schilddrüsentumoren für Technetium und Jod nicht immer identisch ist,
2. tieferliegende Herde besser mit ^{131}J dargestellt werden,
3. eine exakte Berechnungsgrundlage für eine eventuell durchzuführende Radiojodtherapie erhalten werden kann (85).

Der Radiojodtest wird 2 - 3 Wochen nach der Operation mit einer diagnostischen Dosis von 1 - 2 mCi ^{131}J durchgeführt. Es ist zu beachten, daß der Patient postoperativ zunächst kein Schilddrüsenhormon erhält bis der histologische Befund vorliegt und keine jodhaltigen Medikamente oder Röntgenkontrastmittel angewandt werden. Nur unter dieser Voraussetzung ist eine optimale postoperative Diagnostik unter maximaler endogener TSH-Stimulation möglich (85).

Das Ziel der postoperativen nuklearmedizinischen Diagnostik ist vor allem die Darstellung von jodspeichernden lokalen oder Fernmetastasen (Tab. 68), die erst nach der Entfernung der Halsschilddrüse bei der Szintigraphie des Halsbereiches oder des Ganzkörpers sichtbar werden (162).

Aber auch die Darstellung von Schilddrüsengewebe nach subtotaler Resektion oder von Schilddrüsenrestgewebe nach geplanter totaler Thyreoidektomie wird angestrebt (Tab. 68).

-
- Überprüfung der Radikalität der Schilddrüsenentfernung, d.h. ob eine geplante Thyreoidektomie gelungen ist,
 - Darstellung von Schilddrüsengewebe nach subtotaler Resektion,
 - Suche nach speichernden lokalen Lymphknoten- und Fernmetastasen.
-

Tab. 68: Ziele der postoperativen nuklearmedizinischen Diagnostik (85)

Szintigraphie	- Radiojodszintigraphie des Halsbereiches und des Ganzkörpers zur Rezidiv- und Metastasensuche (2 mCi ^{131}J unter endogener TSH-Stimulation) - Skelettszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Kamera-Funktionsszintigraphie der Kopf-speicheldrüsen
In-Vitro-Tests	- Schilddrüsenhormonstatus (TSH, T_3, T_4) - TRH-Test - Thyreoglobulin - Calcitonin und CEA
Klinisch - internistisch	- Zwischenanamnese - Allgemein- und Lokalbefund - Laboruntersuchungen - Röntgen-Thorax - Überwachung des Kalziumstoffwechsels - Ausschluß hämatologischer Komplikationen nach hochdosierter Radiojodtherapie - Ausschluß eines Zweitmalignoms - Beim C-Zell-Karzinom: Ausschluß einer multiplen endokrinen Adenomatose Familienuntersuchung - Bei Metastasierung in die Schilddrüse: Primärtumorsuche

Tab. 67: Diagnostisches Programm nach Operation eines Schilddrüsen-malignoms (nach 162)

Diese Befunde liefern die Grundlage für die Entscheidung ob eine Radiojodtherapie erforderlich ist und erfolgreich sein kann (85). Für die Therapieplanung hat auch die Speichermessung über dem Halsbereich ihre Bedeutung, nämlich zur Dosisberechnung für die nachfolgende hochdosierte ^{131}J -Therapie (162). Bei Aufnahme von mehr als 30 % der verabreichten Testdosis ist im allgemeinen eine Reoperation erforderlich (162). Ein Problem ergibt sich aus der zu verabreichenden Radiojoddosis. Bei weniger als 2 mCi ^{131}J ist damit zu rechnen, daß speichernde Rezidive oder Metastasen übersehen werden. Wahrscheinlich ist in diesen Fällen die TSH-Stimulation nicht ausreichend. Durch verschiedene Maßnahmen wird daher versucht die Jodaufnahme zu verbessern. Zu diesen Maßnahmen gehört die Gabe von bovinem TSH, was allerdings zu allergischen Komplikationen führen kann, eine diuretische Therapie, welche den Jodpool des Organismus reduzieren soll oder aber eine jodarme Diät, die bewirken soll, daß das diagnostisch zugeführte Radiojod nicht durch körpereigenes Jod verdünnt wird. All diese Maßnahmen sind allerdings wenig erfolgversprechend. Besser ist es bei dringendem Metastasenverdacht und negativem Szintigramm die Untersuchung mit einer therapeutischen ^{131}J -Dosis von über 50 mCi zu wiederholen (137). Speicherherde stellen sich häufig erst in Spätszintigrammen 4 - 8 Tage nach Dosisverabreichung dar (162). In das Routineprogramm der postoperativen Diagnostik gehört auch die Skelett-Szintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in ein- bis zweijährigen Abständen. Besondere Bedeutung hat die Skelett-Szintigraphie bei den Karzinomtypen, bei denen eine Jodspeicherung der Metastasen nicht zu erwarten ist, aber auch bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, bei denen auch Metastasen auftreten können, denen eine Radiojodspeicherung fehlt (47). Die Skelettmetastasensuche kann im Gegensatz zur Radiojodszintigraphie auch unter der Schilddrüsenhormontherapie durchgeführt werden. Außerdem gelingt die anatomische Zuordnung und die Feststellung der Ausdehnung der Metastasen besser als mit dem ^{131}J -Szintigramm (21). In den letzten Jahren hat sich auch die Überprüfung der dosisabhängigen Funktionseinschränkung der großen Kopfspeicheldrüsen mit der Kamera-Funktionsszintigraphie nach hochdosierter Radiojodtherapie durchgesetzt (162). Im weiteren Verlauf ist die Bestimmung der Schilddrüsen-in-vitro-Tests, insbesondere des TRH-Tests in zweifacher Hinsicht wichtig:

Zum einen muß in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, ob durch die obligatorische Verabreichung von Schilddrüsenhormonen neben der substitutiven auch eine ausreichende suppressive Wirkung auf die TSH-Inkretion gewährleistet ist (21).

Zum anderen läßt sich mit dem TSH-RIA die maximale endogene TSH-Stimulation vor der diagnostischen ^{131}J -Szintigraphie messen, die zur optimalen Radiojodaufnahme und damit zur effektiven szintigraphischen Abklärung der Restschilddrüse und eventuell vorhandener Metastasen mindestens 30 mU/l betragen sollte.

Mittels eines RIA für Thyreoglobulin können Rezidive oder Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms frühzeitig erfaßt werden (siehe Kap. 6.5.). Bei vollständiger Entfernung des Karzinoms sollte der Thyreoglobulin-Spiegel postoperativ unter die Nachweisgrenze absinken. Ein Wiederanstieg ist ein wichtiges Indiz für ein Tumorezidiv bzw. Metastasen (162).

Der RIA für Calcitonin bietet beim C-Zell-Karzinom den wichtigsten Bestandteil für die Verlaufkontrolle.

Bei radikaler Entfernung des Tumors ist der Calcitoninspiegel nicht mehr meßbar. Bei erhöhten Calcitoninwerten kann mittels selektiver Venenkatheterisierung eine Lokalisation von Restgewebe oder Metastasen versucht werden (siehe Kap. 6.6.2.1.).

Weiterhin ist die Calcitoninbestimmung obligatorisch, insbesondere nach Einsatz von Stimulationstests, bei der Fahndung nach eventuell miterkrankten Blutsverwandten im Rahmen der erblichen Form des C-Zell-Karzinoms (162).

In ähnlicher Weise läßt sich die Bestimmung des CEA-Spiegels zur Verlaufkontrolle des C-Zell-Karzinoms einsetzen (siehe Kap. 6.6.2.2.). Nach Abschluß der chirurgischen Therapie bzw. der Radiojodbehandlung muß eine Schilddrüsenhormonbehandlung lebenslang durchgeführt werden. Sie erfolgt als Substitutionstherapie, um bei dem athyreoten Patienten einen euthyreoten Metabolismus aufrechtzuerhalten und als Suppressions-therapie, um eine thyreotrope Stimulation des Tumors zu unterdrücken (85). Die TSH-Bestimmung, sowie die Bestimmung des T_3 - und T_4 - Spiegels dient dabei der individuell genauen Einstellung der Schilddrüsenhormonbehandlung. Das radioimmunologisch zu messende TSH sollte vor und nach Stimulation mit dem hypothalamischen Thyreotropin im peripheren Blut nicht mehr nachweisbar sein (85).

Eine klinisch - internistische Untersuchung ist zur Aufdeckung bisher nicht bekannter Erkrankungen oder Risiken des Patienten, die für seine Betreuung im Rahmen der Tumornachsorge von Bedeutung sind, erforderlich. Insbesondere ist auf eine sorgfältige Erhebung der Zwischenanamnese und des klinischen Befundes, eine sorgfältige Inspektion und Palpation des Halsbereiches, im Hinblick auf ein Rezidiv oder Lymphknotenvergrößerung, zu achten (162).

Von Bedeutung sind außerdem regelmäßige Kontrollen der Laborparameter, sowie die Röntgenuntersuchung der Lunge (21).

Auch der Überwachung des Kalziumstoffwechsels der häufig an einer parathyreopriven Hypokalzämie leidenden Patienten kommt eine große Bedeutung zu. Die Substitutionstherapie ist so einzustellen, daß der Serum-Kalzium- Spiegel im unteren Normbereich liegt. Zu berücksichtigen ist zudem, daß sich postoperativ ausgeprägte Zustände parathyreopriver Tetanie im Laufe der Zeit zurückbilden können.

Bei Nichtbeachtung dieser Regeln ist damit zu rechnen, daß Komplikationen der zu hoch dosierten Substitution, wie zum Beispiel Nierensteine, die an sich im allgemeinen gute Prognose des Schilddrüsenkarzinoms verschlechtern (162). Bei der weiteren Nachsorgediagnostik sollte nach wiederholten Radiojodtherapien auch die Möglichkeit der Entwicklung einer aplastischen Anämie oder Leukämie als Bestrahlungsfolge in Rechnung gestellt werden. Die konventionelle Diagnostik des peripheren Blutbildes besitzt nur orientierenden Charakter. Neben der Knochenmarksbiopsie bringt die Zellvolumenanalyse der Leukozytenpopulation eine wertvolle funktionelle Information über eine strahleninduzierte Schädigung des Knochenmarks (21).

Außerdem ist ein bei Patienten mit Struma maligna in etwa 13 % der Fälle vorkommendes Zweitmalignom auszuschließen (siehe Kap. 9.1.7.).

Bei C-Zell-Karzinomen muß vor allem nach dem bei in 10 - 20 % der Patienten im Rahmen der "multiplen endokrinen Adenomatose Typ II" parallel auftretenden Phäochromozytom gefahndet werden (162).

Bei Metastasierung extrathyroidaler Malignome muß der Primärtumor diagnostisch abgeklärt werden (162).

9.3.4. Nachsorgeuntersuchungen beim Schilddrüsenmalignom

Ein Standardprogramm zur postoperativen Überwachung von Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom gibt Tab. 69 wieder.

Bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen kommt der Radiojodszintigraphie bei der Nachsorgeuntersuchung die größte Bedeutung zu. 5 - 10 Tage nach Operation (162) wird eine Radiojodszintigraphie durchgeführt, und zwar sowohl eine Szintigraphie des Halsbereiches mit Speicherkurven über dem Schilddrüsenrest, als auch ein Ganzkörper-szintigramm. Außerdem erfolgt eine Bestimmung des Schilddrüsenhormonstatus, sowie die Durchführung eines TRH-Tests.

Hat die Schilddrüsenzintigraphie das Vorliegen von Restschilddrüsenparenchym ergeben, so erfolgt die Elimination mit einer therapeutischen Dosis von 80 mCi ^{131}J .

Etwa 5 - 8 Tage später, also 2 - 3 Wochen nach Operation werden nuklearmedizinische Untersuchungen zum Nachweis und zur Lokalisation jodstoffwechselaktiven Parenchyms durchgeführt. Sie dienen der Beurteilung des Therapieerfolges und zur Indikationsstellung weiterer ^{131}J -Behandlungen (162). Danach wird mit der Hormonsubstitutionstherapie begonnen. Durch den TRH-Test nach Aufnahme der Schilddrüsenhormontherapie wird ermittelt, ob eine ausreichende suppressive Wirkung auf die TSH-Inkretion gewährleistet ist. Als weitere diagnostische Maßnahmen wird der Kalzium- und Phosphat-Spiegel im Serum bestimmt und eine Thoraxaufnahme angefertigt.

Etwa 3 Monate nach dieser Primärtherapie erfolgt bei Nachweis von funktionsfähigem Schilddrüsengewebe eine erneute ^{131}J -Applikation in therapeutischer Menge (150 - 300 mCi) (67, 21).

Dazu wird die Hormonbehandlung mit einem reinen T_4 -Präparat oder einem Mischpräparat 4 Wochen vor dem Untersuchungstermin abgesetzt und 3 Wochen lang die Substitution mit 40 - 60 μg Trijodthyronin durchgeführt. 8 - 10 Tage vor dem Untersuchungstermin ist eine absolute Schilddrüsenhormonkarenz einzuhalten. Die Hormonkarenz sollte nur solange eingehalten werden, wie unbedingt nötig, um die erforderlichen diagnostischen Aussagen zu machen, aber nicht länger, damit nicht zu schwere Hormonentzugserscheinungen auftreten oder eine unnötige TSH-Stimulation erfolgt (85).

Danach wird die Hormontherapie erneut aufgenommen, ein TRH-Test durchgeführt, Kalzium- und Phosphat-Spiegel im Serum bestimmt und eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt.

Konnten bei der postoperativen Szintigraphie weder Restschilddrüsengewebe noch speichernde Metastasen gefunden werden, wird die Hormonsubstitution weitergeführt.

Eine diagnostische Szintigraphie des Halsbereiches und des Ganzkörpers zur Rezidiv- und Metastasensuche erfolgt dann zunächst in jährlichen, später in größeren Zeitabständen. Zur Suche nach ossären Metastasen vor allem nichtspeichernder Schilddrüsenmalignome wird im Rahmen der Nachsorge nach 9 Monaten, dann in 1 - 2-jährigen Abständen die Skelett-Szintigraphie eingesetzt (162).

Mittels der Speicheldrüsenfunktionsszintigraphie können Schäden der vorausgegangenen Radiojodtherapie erfaßt werden (162). Diese Untersuchung wird jedoch nicht routinemäßig durchgeführt. Radiogene Funktionseinschränkungen der großen Kopfspeicheldrüsen bis hin zur vollständigen Asialie zählen zu den Nebenwirkungen der hochdosierten ^{131}J -Therapie. Etwa 30 % der mit ^{131}J behandelten Patienten weisen pathologische Verläufe der Speicheldrüsenfunktionskurven auf. Dabei finden sich an den Glandulae paroties stärkere Veränderungen als an den Glandulae submandibulares, wahrscheinlich auf Grund einer unterschiedlichen Strahlensensibilität von Parotis (serös) und Submandibularis (muko-serös). Auch das gegenüber den Parotiden dreifach größere Speichelminutenvolumen kann eine mögliche Ursache sein (164).

Durch ständige Stimulation des Speichelflusses lassen sich die Nebenwirkungen verringern. Die Patienten sollten aus diesem Grunde in den ersten Tagen nach Verabreichung der Therapiedosis ständig Zitronenscheiben oder saure Bonbons lutschen (164).

Dem TRH-Test kommt eine entscheidende Bedeutung zur Überprüfung der optimalen Suppressionsdosis bei der obligatorischen Schilddrüsenhormontherapie zu.

Ebenso sinnvoll ist, wie bereits in Kap. 9.3.3. erläutert eine regelmäßige Kontrolle des Thyreoglobulinspiegels. Dabei bietet der hTg-RIA bei der Rezidiv- und Metastasensuche beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom gegenüber der Szintigraphie den Vorteil, daß sie unter laufender Hormonsubstitution durchgeführt werden kann.

Ansonsten erfolgt die Nachsorge unter allgemeinen onkologischen Gesichtspunkten sowie den speziellen Belangen eines athyreoten Patienten nach einer Struma maligna-Behandlung.

Der Patient wird periodisch in den ersten 3 Jahren alle 3 Monate, danach etwa halbjährlich und nach 6 - 7 Jahren in jährlichem Abstand kontrolliert.

Beim C-Zell-Karzinom hat die Bestimmung von Calcitonin und ergänzend auch des CEA die größte diagnostische Relevanz. An zweiter Stelle der diagnostischen Rangskala folgen zur Fahndung nach Metastasen auch beim C-Zell-Karzinom und anaplastischen Karzinom Röntgenaufnahmen der Lunge und die Skelettszintigraphie.

Beim anaplastischen und beim C-Zell-Karzinom wird die Leberesonographie ergänzend eingesetzt.

Laboruntersuchungen, wie BSG, Blutbild, alkalische Phosphatase, GOT, GPT, γ -GT und LDH sind zwar unspezifisch, können jedoch Hinweise auf eine Progression des Tumorleidens geben (20).

Einen Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungsmaßnahmen bei den verschiedenen histologischen Tumorformen gibt Tab. 70 wieder.

Papillär/ Follikulär	Anaplastisch	C-Zell-Karzinom
I ^{131}J -Szintigraphie hTg-RIA	—	Calcitonin- und CEA-RIA
II Röntgen-Thorax Skelett-Szintigraphie	Röntgen-Thorax Skelettszintigraphie, Leberesonographie	Röntgen-Thorax Skelettszintigraphie, Leberesonographie
III BSG, Blutbild, AP, GOT, GPT, γ -GT, LDH	BSG, Blutbild, AP, GOT, GPT, γ -GT, LDH	BSG, Blutbild, AP, GOT, GPT, γ -GT, LDH

Tab. 70: Postoperative Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit Schilddrüsenmalignom in Abhängigkeit von der Histologie (20)

Zeitraum nach Operation	Szintigraphie	In-vitro-Tests	Röntgen-untersuchung
5 - 10 Tage	¹³¹ J-Szintigraphie der Halsregion mit Speicherkurven über dem Schilddrüsenrest Ganzkörperszintigramm zur Metastasensuche	Schilddrüsenhormonstatus TRH-Test hTg-RIA Laboruntersuchungen	
2 - 3 Wochen	Posttherapiescan nach 1. Radiojodtherapie	TRH-Test nach Aufnahme der Schilddrüsenhormontherapie Kalzium- und Phosphat-Spiegel im Serum hTg-RIA Laboruntersuchungen	Thorax-Aufnahme
4 - 5 Monate	Posttherapiescan nach 2. Radiojodtherapie	TRH-Test nach Wiederaufnahme der Schilddrüsenhormontherapie Kalzium- und Phosphatspiegel im Serum hTg-RIA Laboruntersuchungen	Thorax-Aufnahme
9 Monate	Skelettszintigraphie		
in jährlichen Abständen	Radiojodszintigraphie zur Rezidiv- und Metastasensuche	hTg-RIA	

Tab. 69: Standardprogramm zur postoperativen Überwachung von Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom (nach 21, 20)

10. THERAPIE

10.1. Therapieplan

Zur Behandlung des Schilddrüsenneoplasmas stehen fünf verschiedene Verfahren zur Verfügung:

1. die Operation,
2. die Radiojodtherapie
3. die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen
4. die perkutane Strahlentherapie
5. die Chemotherapie

Von diesen Verfahren stehen die Thyreoidektomie, die hochdosierte Radiojodtherapie und die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen bei der Mehrzahl der Patienten im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen. Dagegen finden die perkutane Strahlentherapie und die Chemotherapie nur bei bestimmten Tumor- und Verlaufsformen Anwendung (21). Abb. 17 stellt ein Schema dar, das in zahlreichen Modifikationen Verwendung findet. Nach Möglichkeit sollte der Primärtumor zunächst operativ behandelt werden. Das weitere Vorgehen richtet sich dann nach histologischem Befund, Ausbreitung und Prognose des zur Behandlung anstehenden Schilddrüsenneoplasmas (220). Dem Chirurgen kommt dabei die wichtige Aufgabe zu, die Schilddrüse möglichst weitgehend zu entfernen, und zwar sowohl die vom Tumor befallenen als auch die gesunden Anteile. Hierdurch werden optimale Bedingungen für die beim differenzierten Karzinom nachfolgende Radiojodtherapie geschaffen. Beim C-Zell-Karzinom ist die möglichst radikale Entfernung der Schilddrüse die einzig wirklich erfolgversprechende Behandlungsmethode. Auch beim anaplastischen Karzinom können durch radikales Vorgehen die Voraussetzungen für die weitere Therapie verbessert werden.

An die Operation schließt sich beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom die hochdosierte Therapie mit Jod-131 an, mit dem Ziel, das gesamte speichernde Restgewebe auszuschalten (21).

Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist anschließend auf jeden Fall indiziert, um einerseits die iatrogene Hypothyreose zu substituieren und andererseits das mögliche TSH-abhängige Wachstum des Tumorgewebes zu unterdrücken (220). Entsprechend dem gezeigten Schema (Abb. 17) scheint es auch angebracht, je nach den individuellen Gegebenheiten die angeführten Therapieformen zu kombinieren.

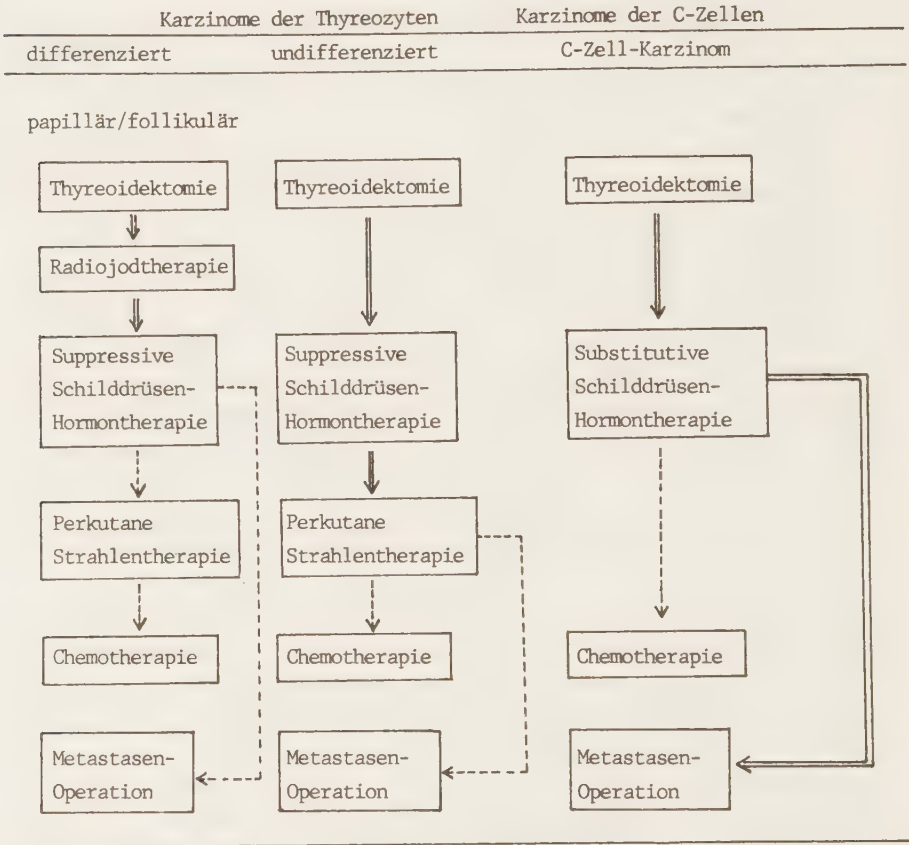


Abb. 17: Schematische Darstellung des allgemein üblichen Therapieplanes bei den diversen Formen des Schilddrüsenkarzinoms (nach 19)

⇒ allgemein üblicher Therapieweg
----> möglicher Therapieweg

So können zum Beispiel primär inoperable Schilddrüsenmalignome, die die Strahlenbehandlung ausreichend verkleinert hat, operiert, in der Folge bestrahlt und eventuell mit Jod-131 oder Zytostatika angegangen werden. Schilddrüsentumoren, die vermeintlich radikal operiert wurden und nachbestrahlt wurden, können beim Auftreten von Metastasen mit Jod-131, Palliativeingriffen, externer Strahlentherapie oder Chemotherapie angegangen werden. Patienten, die bereits sehr hohe Dosen von Jod-131 zur Therapie disseminierter jodspeichernder Metastasen erhalten haben, können dann intermittierend mit Zytostatika behandelt werden. Die Vielfalt dieser Therapiemöglichkeiten soll zeigen, daß bei der malignen Struma eine Monotherapie selten zum Ziel führen wird, während eine kombinierte Therapie auch in fortgeschrittenen Fällen oft befriedigende Ergebnisse zeitigen kann (167).

10.2. Operation

10.2.1. Operationsindikation

Als absolute Indikation zur Operation gilt die histologisch gesicherte Struma maligna, sofern keine allgemeinen Kontraindikationen vorliegen. Die Struma maligna nimmt dabei insofern eine Sonderstellung unter den Malignomen ein, als auch bei lokaler Tumorerinfiltration, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen eine Operation im Hinblick auf die nachfolgende Radiojod- bzw. externe Strahlenbehandlung angezeigt ist. Wichtigster Hinweis auf mögliche Malignität ist der szintigraphisch kalte Knoten, da der Struma maligna typische Frühsymptome fehlen (13). In Anbetracht der Tatsache, daß die Malignitätsrate des kalten Knotens mit 3 % sehr gering ist, ergibt sich ein erheblicher Ermessensspielraum für die Beurteilung der Operationsindikation im Einzelfall, der von der Maxime jeden szintigraphisch kalten Knoten zu operieren, bis zu der Entscheidung reicht, nur Schilddrüsenhormone oder nicht einmal diese zu verabreichen und abzuwarten (115).

Auch wenn durch die verbesserten diagnostischen Verfahren die Operationsindikation oft eindeutig zu stellen ist, ergeben sich immer wieder Grenzfälle, die den Schilddrüsentherapeuten vor große Probleme stellen. Eine Zusammenstellung der verschiedenen Richtkriterien zur Stellung der Operationsindikation gibt Tab. 71.

Aufgrund präoperativer klinischer Kriterien läßt sich bereits bei einem Teil der Kranken ein Malignitätsverdacht aufstellen. Dabei ist die Wachstumsgeschwindigkeit eines kalten Knotens als besonders wichtiges Kriterium oft nicht genau zu erfassen. Sie kann häufig erst nach einer klinischen Beobachtungszeit definiert werden. Besonders verdächtig ist aber der Nachweis vergrößerter Lymphknoten in der zervikalen Region, oder ein Knoten in einer Rezidivstruma.

Anamnestiche Angaben wie vorausgegangene Strahlentherapie der Halsregion insbesondere in der Kindheit, Veränderungen der Stimme ohne laryngoskopische Äquivalenz, oder eine abgelaufene Thyreoiditis sind wichtige Faktoren der präoperativen Beurteilung. Außerdem müssen szintigraphisch nicht in der Schilddrüse lokalisierte Knoten freigelegt und untersucht werden.

Wesentliche Hilfen in der Entscheidung der Operationsindikation und -methode ergeben sich aus der zytologischen Diagnostik. Dabei stellt der zytologisch positive Befund genauso wie der zytologisch negative Befund bei bestehendem klinischen Malignitätsverdacht oder die hämorrhagische Punktionsaspiration eine absolute Operationsindikation dar (81). Aus den in Tab. 71 aufgeführten Kriterien ergeben sich folgende therapeutische Prinzipien:

1. Ein Abweichen von der strengen Operationsindikation beim kalten Knoten ist gerechtfertigt wenn keine klinischen Verdachtskriterien vorhanden sind und die Feinnadelpunktion eine Zyste mit klarer Flüssigkeit ergibt (12). Voraussetzung für die abwartende Haltung ist außerdem ein kleiner erbs- bis kirschgroßer Knoten bei unauffälliger restlicher Schilddrüse sowie eine unveränderte Größe und Konsistenz. Auch soll sich der Patient außerhalb des gefährdeten Alters befinden. Eine fortlaufende Überwachung des klinischen Befundes ist jedoch angezeigt (13).
2. Besteht klinischer Verdacht auf Malignität, so wird auch bei negativem zytologischen Befund der kalte Knoten entfernt und eine gezielte intraoperative Schnellschnittuntersuchung veranlaßt, damit die Thyreoidektomie durchgeführt werden kann, falls sich der Verdacht bestätigt. Aber auch der Schnellschnittdiagnostik sind Grenzen gesetzt.

1. Indikation aufgrund des klinischen Bildes
(Klinischer Malignitätsverdacht)

Kalter Knoten

- mit raschem Wachstum über Wochen bzw. Monate
- in Kombination mit Vergrößerung der zervikalen Lymphknoten
- mit Konsistenzveränderung und Einschränkung der Verschieblichkeit
- bei im Wachstumsalter vorangegangener therapeutischer Strahlenapplikation auf Hals- und Brustregion
(Latenzzeit von 10 bis 30 Jahren)
- mit Veränderung der Stimme ohne laryngoskopische Äquivalenz
- nach abgelaufener Thyreoiditis
- in Rezidivstrumen
- bei Männern eher als bei Frauen
- vor dem 20. und nach dem 60. Lebensjahr eher als dazwischen
- bei Kanzerophobie des Patienten

Ektopischer kalter Knoten

2. Indikation aufgrund einer präoperativen Zytologie
(Zytologischer Malignitätsverdacht)

- zytologisch positiver Befund
- zytologisch negativer Befund bei weiterhin bestehendem klinischen Verdacht
- hämorrhagische Punktionsaspiration

3. Morphologische Diagnose
(Histologischer Malignitätsverdacht)

- intraoperativer Schnellschnitt
 - Diagnose nach Paraffinschnitt
-

Tab. 71: Richtkriterien zur Stellung der Operationsindikation bei
Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom (nach 115, 81)

Wenn daher die Diagnose einer Struma maligna trotz Schnellschnittuntersuchung erst im Paraffinschnitt gesichert werden kann oder die Durchmusterung eines zunächst nicht suspekten Operationspräparates eine Struma maligna ergibt, erscheint die Nachresektion der gesamten Restschilddrüse meist 2 - 4 Tage nach dem Ersteingriff zwingend erforderlich (13).

3. Ist der Befund klinisch und/oder zytologisch verdächtig, wird eine totale Thyreoidektomie durchgeführt (12).

10.2.2. Operatives Vorgehen in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp

Die chirurgische Behandlung ist die älteste und bis heute durch nichts ersetzbare Therapie bei allen histologischen Formen des Schilddrüsenmalignoms, da die radikale Entfernung des Primärtumors eventuell in Kombination mit anderen Therapieverfahren auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit Fernmetastasen die Prognose der Patienten wesentlich verbessern kann (167).

Dabei sollten bezogen auf den derzeitigen Stand des onkologischen Wissens die Resektionsgrenzen bei der Operation eines Schilddrüsenkarzinoms der Tumorausbreitung entsprechend sein.

Zur Anwendung kommen folgende Verfahren:

1. Lobektomie
2. Subtotale Thyreoidektomie
3. Erweiterte radikale Operationsverfahren
4. Radikale Neck dissection bzw. selektive radikale Neck dissection
5. Restthyreoidektomie bzw. Reinterventionen
6. Palliativeingriffe

Ziele des operativen Eingriffs sind:

1. Die Tumorentfernung entsprechend den Regeln der kurativen Malignomtherapie
2. Die totale Entfernung des gesamten, auch malignomunverdächtigen Schilddrüsenparenchyms
3. Die Entfernung der parathyreoidalen und paratrachealen Lymphknoten (193, 174).

Dabei sind die Meinungen hinsichtlich des Ausmaßes einer Operation sehr geteilt. Es gilt der Grundsatz: "so radikal wie nötig, so schonend wie möglich". Was in diesem Sinne "nötig" bedeutet wird unterschiedlich interpretiert.

Auf der einen Seite berichten manche, vorwiegend amerikanische Autoren, über gute Erfahrungen und, gemessen an radikalerem Engagement, vergleichbar langen Überlebenszeiten bei sparsam einseitig operierten Patienten. Beim Stadium I eines differenzierten Karzinoms rechnet man bei Lobektomie mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 95 %. Diese Autoren fanden, daß bei Frühstadien von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nur in etwa 10 % der Fälle diskrete Tumorteilchen auch im kontralateralen Lappen festzustellen waren und es selbst dann unter der ohnehin erforderlichen Hormonbehandlung nur extrem selten zu einem Tumorrezidiv kam. Darüber hinaus werden weder nennenswerte Stimmbläsionen noch ein Hypoparathyreoidismus, noch narbige Verziehungen riskiert und ist ohne Metastasen keine Indikation zur Radiojodtherapie gegeben (116).

Demgegenüber stehen die Erfahrungen anderer, vorwiegend europäischer Operateure, die bei einseitigem und dort auch nur geringem Malignombefall in bis zu 80 % der Fälle im kontralateralen, vermeintlich gesunden Schilddrüsenlappen mikroskopisch kleine Herde als Folge einer intrakanalikulären Tumorausbreitung gefunden haben.

Es setzt sich also in zunehmendem Maße die Tendenz durch, unabhängig von der Tumorform mindestens eine totale Thyreoidektomie durchzuführen. Die totale Thyreoidektomie ist aus folgenden Gründen anzustreben:

1. Die Schilddrüse bildet eine funktionelle Einheit hinsichtlich der Lymphzirkulation, so daß eine intrathyreoidale Metastasierung möglich ist.
2. Eine multifokale Tumorentstehung ist anzutreffen.
3. Man schafft eine optimale Ausgangssituation für eine effektive Radiojodtherapie zurückgelassenen Schilddrüsenorgans und/oder von Metastasen.

Handelt es sich um ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom, so ist die Therapie der Wahl die totale Hemithyreoidektomie des befallenen Lappens mit subtotaler Resektion der Gegenseite (167). Der befallene Lappen wird also unter präparativer Schonung des Nervus recurrens radikal entfernt.

Um die Gefahr einer beidseitigen Recurrensparese und der damit fast immer notwendigen Tracheotomie zu mindern, wird der kontralaterale Schilddrüsenlappen nicht total reseziert, sondern ein hinterer Kapselanteil belassen. Ergibt die präoperative oder intraoperative Exploration der Gefäßscheide entlang der Vena jugularis befallene Lymphknoten oder sehr ausgedehnte adhäsive Veränderungen zwischen der Schilddrüsenkapsel und der Umgebung, so ist die Durchführung einer radikalen Neck dissection gerechtfertigt (206). Man versteht darunter eine Ausräumung der regionalen Halslymphknoten, sowie der Vena jugularis interna und des Musculus sternocleidomastoideus.

Dies gilt allerdings nur dann, wenn keine nachweisbaren Fernmetastasen bestehen und wenn es sich nicht um hochaggressive Geschwulsttypen handelt, da unter solchen Umständen die Verbesserung der Prognose durch den doch verstümmelnden Eingriff minimal bleibt (167).

Ist eine kontralaterale lymphogene Metastasierung nachweisbar, kann eine beidseitige radikale Neck dissection nur in einem Intervall von mindestens 6 Wochen durchgeführt werden, da eine gleichzeitige Ligatur beider Jugularvenen eine unbeeinflussbare venöse Stauung des Kopfbereiches nach sich zieht (120).

Erweiterte radikale Operationsverfahren sind bei Tumorinfiltration in den Ösophagus und in die Trachea nur selten indiziert, da die Patienten meistens ohnehin nicht kurabel sind (87). Nur gelegentlich kann die Resektion der Trachea um 4 - 5 Trachealringe oder die Laryngektomie indiziert sein, und zwar in Fällen ohne Fernmetastasen mit einem relativ benignen Geschwulsttyp und solitärem Befall der genannten Organe (167).

Dagegen kann in geeigneten Fällen durch die Längsspaltung der oberen Sternumhälfte unter sehr geringer Erhöhung des Risikos die Freilegung des Tumors und damit die Sicherheit und Radikalität des Eingriffs bedeutend gesteigert werden (87).

Wenn präoperativ gesicherte oder intraoperativ durch Schnellschnitt verifizierte Lymphknotenmetastasen nicht mit den Nachbarorganen verwachsen sind, sollte eine selektive Neck dissection unter Schonung der Halsmuskulatur und der Vena jugularis interna durchgeführt werden (206).

Dieser Eingriff kann auch beiseits einzeitig gut vorgenommen werden (193). Ursache heftiger Diskussionen ist eine prophylaktische radikale Neck dissection bei bioptisch tumorfreien Lymphknoten im Vena-jugularis-Bereich (120). Dies dürfte im wesentlichen daran liegen, daß in 13 - 58 % der Malignompatienten vergrößerte und damit verdächtige Lymphknoten histologisch tumorfrei sind, während andererseits in etwa 15 - 75 % in klinisch unauffälligen Lymphknoten Karzinomzellen gefunden werden (193).

Die Tendenz geht im allgemeinen dahingehend, von einer prophylaktischen radikalen Neck dissection abzusehen, zumal manche Krebsforschungsinstitute in neuerer Zeit auf die Bedeutung immunologischer Abwehrvorgänge beim Wachstum bösartiger Tumoren hinweisen. Aus immunologischer Sicht ist ein funktionstüchtiges retikuloendotheliales System, d.h. auch intakte regionale Lymphknoten als Filterstation für Mikrometastasen, für die tumorspezifische Abwehr von großer Bedeutung. Aufgrund dieser Überlegungen erscheint eine prophylaktische radikale Neck dissection nicht indiziert zu sein (120).

Palliativeingriffe sind grundsätzlich durchaus nicht zu verwerfen (Tab. 72).

Sie erfolgen entweder als totale bzw. subtotale Thyreoidektomie bei bestehenden Fernmetastasen zur Beseitigung des Primärtumors und seiner lokalen Folgen und als Voraussetzung für die Radiojodtherapie, oder als "echte" Palliativeingriffe aufgrund lokaler, tumorbedingter Symptome. Diese umfassen unter anderem Trachealwandresektionen, Tracheotomien, Laryngektomien, Lungenresektionen, Gastrostomien (167).

Wenn aufgrund von postoperativ aufgetretenen neuen Gesichtspunkten, wie zum Beispiel die histologische Diagnose eines Malignoms im Paraffinschnitt, nachoperiert werden soll, dann schnell in etwa 3 - 6 Tagen (115). Die Restthyreoidektomie ist auch dann notwendig, wenn histologisch kleine "vollständig" oder "weit im Gesunden" entfernte Karzinome gefunden wurden, da differenzierte, sowie undifferenzierte Karzinome nicht selten multifokal entstehen oder intrathyreoidal metastasieren (206). Weitere Indikationen für Reinterventionen zu einem späteren Zeitpunkt sind echte Malignomrezidive primär maligner Strumen oder maligne Tumoren in einer früher unter der Diagnose einer blanden Struma operierten Schilddrüse (193).

Zur Erleichterung des Auffindens jodspeichernden Gewebes bei einer Nachresektion kann das Verfahren der intraoperativen Radiojodlokalisierung eingesetzt werden. Sie erleichtert die Lokalisation kleinerer Objekte, wie optisch schwer auffindbarer Schilddrüsenresiduen in Nachbargeweben, nicht tastbarer retrojugulärer Lymphknoten, sowie des Lobus pyramidalis.

Die verabfolgte Aktivität liegt zwischen 30 und 200 mCi nach dreiwöchiger Schilddrüsenhormonkarenz. Das Ganzkörperszintigramm wird etwa eine Woche nach der therapeutischen Dosisgabe geschrieben. Bei positivem Befund erfolgen Operation mit Lokalisationsmessung in derselben Woche unter Ausnutzung der therapeutischen Jodmarkierung (135). Auch beim anaplastischen und medullären Schilddrüsenkarzinom empfiehlt es sich, nach dem für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom angegebene Procedere vorzugehen, da bei diesen Formen multizentrisches Wachstum, frühzeitige Infiltration des primär gesunden Schilddrüsenlappens und Metastasierung in die regionären Lymphknoten weitaus häufiger anzutreffen sind als beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (120).

-
1. Totale bzw. subtotale Thyreoidektomie bei bestehenden Fernmetastasen
 - zur Beseitigung des Primärtumors und seiner lokalen Folgen
 - als Voraussetzung für die ^{131}J -Therapie
 2. "Echte" Palliativeingriffe aufgrund lokaler, tumorbedingter Symptome
 - Trachealwandresektionen mit plastischer Deckung des Defektes
 - Tracheotomien
 - Laryngektomien
 - Chordotomien
 - Lungenresektionen
 - Laminektomien
 - HWS-Ausräumung
 - Extirpation von Weichteilmetastasen
 - Extirpation von Lymphknotenmetastasen bei bestehenden Fernmetastasen
 - Gastrostomien bei Ösophago-Tracheal-Fisteln
-

Tab. 72: Palliativeingriffe bei Struma maligna (nach 167)

10.2.3. Operationskomplikationen

Ernste Komplikationen bei und nach Schilddrüsenoperationen sind insgesamt selten, so daß etwa 97 % der Schilddrüsenoperierten einen komplikationsfreien intra- und postoperativen Verlauf aufweisen. Bei der Komplikationsrate von 3 % handelt es sich um intraoperative Komplikationen, wie zum Beispiel Blutung, Schädigung des Nervus recurrens und Epithelkörperchen, sowie postoperative Komplikationen (Tab. 73) (4).

1. Intraoperative Komplikationen

- Blutung
- Schädigung des N. recurrens
- Schädigung der Epithelkörperchen

2. Postoperative Komplikationen

a) Atembehinderung durch

- doppelseitige Rekurrensparese
- Larynxödem als Intubationsfolge
- Tracheakompression durch Nachblutung

b) Wundheilungsstörungen

Tab. 73: Intra- und postoperative Komplikationen im Rahmen von Schilddrüsenoperationen (nach 4, 206)

Die Operationsletalität ist mit 0,2 bis 0,4 % erfreulicherweise verschwindend gering (206). Auch die intraoperative Blutung ist extrem selten und praktisch immer beherrschbar. Eine Rekurrensschädigung ist jedoch trotz großer Erfahrung und standardisierter Operationstechnik nicht mit absoluter Sicherheit zu vermeiden. Das hängt damit zusammen, daß teilweise unübersichtliche anatomische Verhältnisse bestehen können oder einige Varianten in der Topographie sowohl im Gefäß- als auch im Nervenbereich nicht überschaubar sind.

Die Mitteilungen über Rekurrensparesen schwanken in der Literatur zwischen 0,2 und 20,1 % (193), wobei die Gefahr einer Nervenläsion bei Erstoperationen und einfachen Eingriffen geringer ist, als bei Reinterventionen oder radikalen Operationen.

Nicht jede Rekurrensparese beruht auf einer Durchtrennung des Nerven. Am häufigsten erfolgt die Schädigung auf indirektem Weg durch Dehnung und Zerrung bei der Luxation der beiden Schilddrüsenseitenlappen, wie sie zur Resektion notwendig ist. Ein Drittel aller einseitigen Rekurrensparesen ist daher innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate reversibel, in anderen Fällen kann die Heiserkeit durch Kompensationsstellung des gesunden Stimmbandes zurückgehen.

Nicht so schwerwiegend ist die Schädigung des Nervus laryngeus superior, die mit Sensibilitätsstörungen im Larynxbereich und Schluckstörungen beim Trinken verbunden ist.

Auch die Schädigung der Epithelkörperchen läßt sich nicht immer vermeiden. In der Literatur wird eine permanente Tetanie nach einer Erstoperation mit 0,5 bis 1 % angegeben, bei Rezidiveingriffen steigt die Quote auf 2 bis 33 % an (206, 210).

Die genaue anatomische Kenntnis der Epithelkörperchenlokalisation und deren Gefäßversorgung kann ihre Schädigung weitgehend verhindern. Wenn man auf jeder Seite ein Epithelkörperchen mit seiner Blutversorgung schont, ist die permanente Tetanie zuverlässig zu verhindern. Auch die Reimplantation eines Epithelkörperchens in den M. sternocleidomastoideus oder die Muskulatur des Unterarmes zeigt gute Erfolge. Jedoch ist ein am Ort gebliebenes, gut durchblutetes Epithelkörperchen in jedem Fall besser als ein transplantiertes (4).

Bei den postoperativen Komplikationen dominiert die Atembehinderung. Sie tritt meistens innerhalb der ersten 24 Stunden auf und kann bedingt sein durch eine beidseitige Rekurrensparese, ein intubationsbedingtes Larynxödem oder durch Tracheakompressionen infolge einer Nachblutung in die Operationshöhle. Je nach Ausmaß der Atembehinderung kann eine Reintubation erforderlich werden. Bei doppelseitiger Rekurrensparese sollte spätestens nach 24 Stunden eine Tracheotomie vorgenommen werden. Wenn sich nach Ablauf von 6 Monaten keine Rückbildung der beidseitigen Rekurrensparese nachweisen läßt, sollte eine Laterofixation eines Stimmbandes erfolgen, womit sich das Tracheostoma erübrigt (206). Atemnot nach mehreren Stunden freier Atmung, verbunden mit rascher Zunahme des Halsumfanges, deutet auf eine Nachblutung hin. Massive Nachblutungen erfordern zwingend die operative Revision (206). Postoperative Wundheilungsstörungen mit Eiterungen im Wundbereich sind extrem selten.

10.2.4. Problematik der Radikalität des operativen Vorgehens

Vergleiche der verschiedenen Operationstechniken bei der Behandlung eines Schilddrüsenmalignoms haben ergeben, daß ein radikaleres Vorgehen die Erfolgsaussichten gegenüber einem konservativen Operationsverfahren erheblich verbessert. Vergleicht man die subtotale Resektion mit der totalen Thyreoidektomie, so läßt sich feststellen, daß nicht nur die postoperative Letalität stark zurückgegangen ist, sondern vor allem die Rezidivhäufigkeit stark abgenommen hat, nämlich von 54 % auf 11 % (210).

Noch wichtiger als die Verminderung der lokalen Rezidivhäufigkeit spricht die verbesserte Überlebensrate der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom für die radikale Thyreoidektomie.

Die Absterbekurven mit der Fünf- bzw. Drei-Jahresüberlebensrate lassen bei radikaler Thyreoidektomie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom eine deutliche Zunahme der Überlebenschancen erkennen (Abb. 18 a).

Hingegen bleibt die Prognose bei den undifferenzierten Tumoren nach wie vor ernst (Abb. 18 b). Eine radikale Neck dissection als Standardverfahren verbessert demgegenüber die Behandlungserfolge nicht (Abb. 19). Gegner dieser radikalen Einstellung betonen das hohe Komplikationsrisiko, nämlich Schädigung des Nervus recurrens und der Epithelkörperchen, das die Anwendung der radikalen Thyreoidektomie vor allem bei einseitig begrenzten Prozessen nicht rechtfertige.

Wenn auch die radikale Thyreoidektomie beim Schilddrüsenkarzinom ein höheres Risiko der Recurrensschädigung mit sich bringt als die subtotale Resektion, so kann dieses Risiko durch entsprechende Operationstechnik durchaus in vertretbaren Grenzen gehalten werden.

Zur Vermeidung einer parathyreopriven Tetanie hat sich in jüngster Zeit das Verfahren der "fast totalen Thyreoidektomie" durchgesetzt. Durch Schonung eines kleinen dorsalen Kapselstreifens bei makroskopisch totaler Entfernung sämtlichen Schilddrüsengewebes kann die Tetanierate unter Wahrung ausreichender Radikalität unter 10 % gesenkt werden (Abb. 19).

Auch das Verfahren der Autotransplantation von sichtbar gemachten Epithelkörperchen, die nicht ohne Störung ihrer Gefäßversorgung in situ belassen werden können in den M. sternocleidomastoideus oder die Unterarmmuskulatur zeigt gute Erfolge (210).

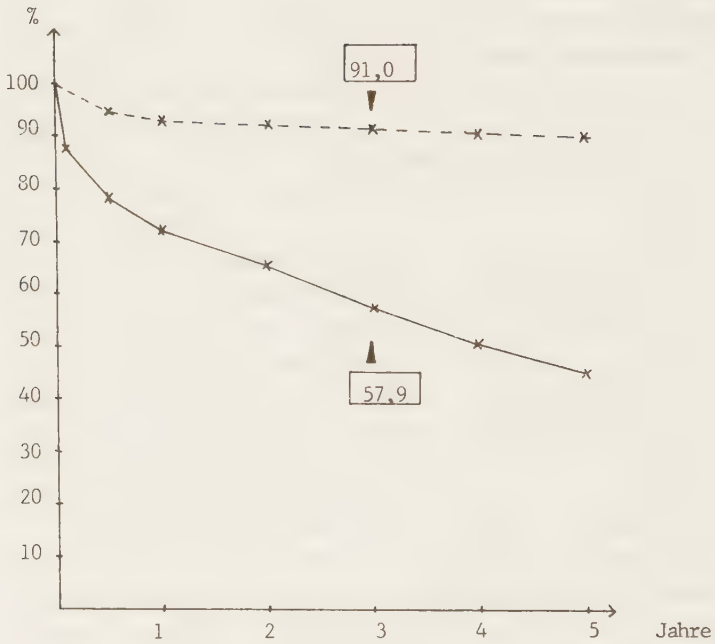


Abb. 18 a: Fünf- und Drei-Jahres-Überlebensquote von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die durch subtotale Resektion (durchgezogene Linie) und radikale Thyreoidektomie (gestrichelte Linie) therapiert wurden; N = 270 (nach 210)

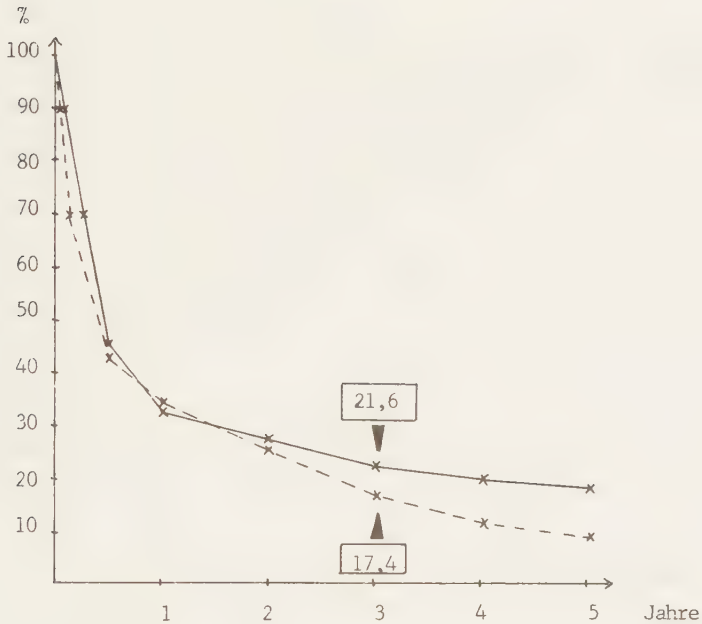


Abb. 18 b: Fünf- und Drei-Jahres-Überlebensquote von Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom, die durch subtotale Resektion (durchgezogene Linie) und radikale Thyreoidektomie (gestrichelte Linie) therapiert wurden; N = 270 (nach 210)

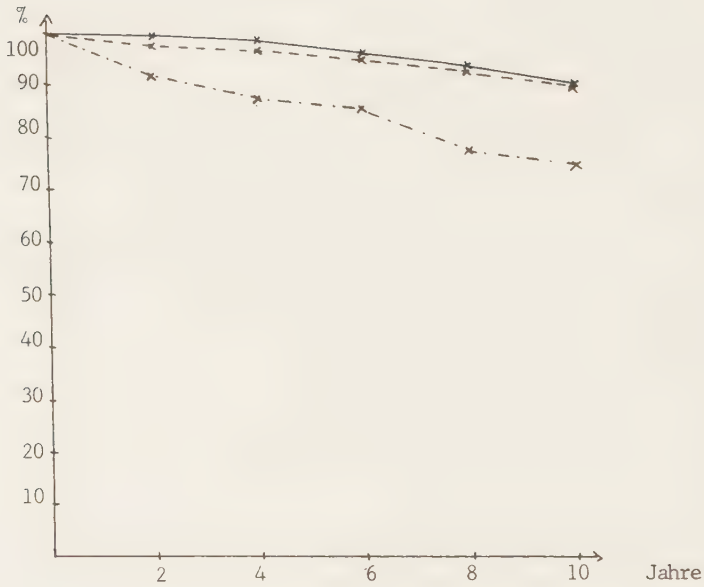


Abb. 19: Ergebnisse nach verschiedenen Operationsmethoden beim follikulären Schilddrüsenkarzinom (nach 179)

- * Neck dissection
- *- Fast totale Thyreoidektomie
- .* Lobektomie

10.3. Strahlentherapie

10.3.1. Radiojodtherapie

10.3.1.1. Indikation und Ziele

Die Radiojodtherapie der Schilddrüsenmalignome bietet den einmaligen Vorteil einer selektiven Strahlenbehandlung unter weitgehender Schonung der benachbarten Gewebe, da das Radiojod in der Schilddrüse und/oder den Metastasen gespeichert wird und überwiegend unter Aussendung einer wenig durchdringungsfähigen Strahlung zerfällt. Das nicht gespeicherte Jod- 131 aber wird in den ersten 24 Stunden überwiegend renal ausgeschieden. Die Höhe der applizierten Strahlendosis am Tumor wird daher in erster Linie von der Größe der 131 J-Aufnahme in der Schilddrüse bzw. dem Tumor bestimmt und viel weniger durch die Toleranz des gesunden Gewebes (87).

Es können wesentlich höhere und damit wirksamere Strahlendosen verabreicht werden, als bei der externen Strahlenapplikation. Die Indikation zur postoperativen hochdosierten Therapie mit 131 J wird nicht durch den histologischen Befund gestellt, sondern ist gegeben, wenn postoperativ noch jodspeicherndes Schilddrüsen Gewebe im Halsbereich und/oder jodspeichernde regionäre Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen vorhanden sind oder im weiteren Krankheitsverlauf auftreten (115). Zum Nachweis dieser Voraussetzungen wird bereits 2 - 3 Wochen postoperativ ohne zwischenzeitige Hormonbehandlung ein 131 J-Stoffwechselstudium mit Ganzkörperszintigramm durchgeführt (115).

Es wird auch bei denjenigen Schilddrüsenmalignomen, die im präoperativen Szintigramm keine Speicherung aufwiesen, dann eine Radiojodtherapie durchgeführt, wenn postoperativ noch speicherndes Gewebe nachweisbar ist, denn bekanntlich sind erstens sowohl innerhalb des Primärtumors, als auch zwischen Primärtumor und Metastasen unterschiedliche histologische Differenzierungsgrade möglich.

Zweitens stellen sich Metastasen gelegentlich erst nach Verabreichung der Therapiedosis im Posttherapie-Scan bzw. nach Ausschaltung der Restschilddrüse durch Radiojod dar (19).

Ziele der Radiojodtherapie sind:

1. Lokale Radioelimination der Schilddrüse im Sinne der totalen Ausschaltung des Schilddrüsengewebes und der Tumornekrose, um Tumorerde bzw. -reste im belassenen scheinbar unauffälligen Schilddrüsengewebe zu zerstören. Auch nicht-jodspeichernde intrathyreoidale Mikrometastasen können auf diese Weise mit Tumordosen vernichtet werden. Extrathyreoidale Metastasen, die weniger Radiojod aufnehmen als die Schilddrüse, können häufig erst nach Ausschaltung der Schilddrüse erkannt und einer Radiojodbehandlung zugänglich gemacht werden (84).
2. Behandlung von radiojodspeichernden Metastasen.
Sie ist meist erst nach vollständiger operativer oder nuklearmedizinischer Ausschaltung der Schilddrüse möglich, zumal sich die Jodspeicherfähigkeit von Metastasen häufig dann erst feststellen läßt. Unter diesen Voraussetzungen speichern Metastasen von differenzierten Karzinomen in 30 bis 65 % der Fälle Jod, in 20 % auch solche von vermeintlich anaplastischen Karzinomen und von vorher histologisch nicht näher klassifizierten Malignomen.
Darüberhinaus ist das gleichzeitige Vorkommen von jodspeichernden und nicht-jodspeichernden Metastasen im gleichen Organ oder in verschiedenen Organen bei demselben Patienten ebenso bekannt, wie die histologische Multiformität von Schilddrüsenmalignomen und ihren Metastasen.
Unter diesen Gesichtspunkten kann deshalb auch bei anaplastischen und sogar bei nicht-jodspeichernden medullären Schilddrüsenkarzinomen postoperativ eine konsekutive Bestrahlung von Metastasen mit Radiojod für erforderlich gehalten werden (117).

Eine Radiojodtherapie kann nicht durchgeführt werden:

1. Wenn keine ausreichende Strahlendosis im Tumorgewebe zu erreichen ist (untere Grenze 3 - 5 % einer Testdosis),
2. Bei erheblichen lokalen Komplikationen im Halsbereich, die vorrangig eine schnelle kurative oder palliative externe Strahlenbehandlung erfordern (116).

10.3.1.2. Durchführung

Wird beim postoperativ durchgeführten Radiojodszintigramm eine Jodretention von mindestens 3 - 5 % der Dosis im noch nachgewiesenen Tumor- oder Schilddrüsengewebe registriert, so ist die Radiojodtherapie indiziert (116).

Die erste ^{131}J -Therapie zur Radioelimination der Restschilddrüse wird zweckmäßigerweise 2 - 3 Wochen nach der Thyreoidektomie mit einer Dosis von 50 - 100 mCi ^{131}J durchgeführt. Bis zu diesem Zeitpunkt ist in den meisten Fällen eine ausreichend hypothyreote Stoffwechsellage erreicht (49). Voraussetzung für die genügende Jodaufnahme von Tumorgewebe ist das Vermeiden jeglicher Jodzufuhr in Form von Desinfizientien, Medikamenten oder insbesondere Röntgenkontrastmitteln, die im Zweifelsfall definitiv die gesamte interne Strahlentherapie nicht nur verzögern, sondern verhindern (116).

Die Radiojodbehandlung ist schmerzfrei. Der Patient trinkt die Aktivität in Form einer geschmacklosen Flüssigkeit oder schluckt sie als Kapsel. Zur Vermeidung von lokalen entzündlichen Reaktionen werden für 3 bis 5 Tage prophylaktisch Kortikosteroide und Antiphlogistika verabreicht, nur selten wird bei Behandlung großer Schilddrüsenreste das Anlegen einer Eiskrawatte für 2 bis 3 Tage erforderlich (84).

Eine Tracheomalazie ist vorher röntgenologisch und/oder HNO-ärztlich auszuschließen. Eine Tracheotomie ist selten erforderlich, ebenso wie eine Stoßtherapie mit Glukokortikoiden bei lebensbedrohlichen Verengungen der Atemwege (49).

Das ^{131}J wirkt im Schilddrüsengewebe durch seine lokale β -Strahlung. Die β -Strahlen-Dosis beträgt bei einer Speicherung von 1 % des $^{131}\text{Jod/g}$ Schilddrüsengewebe und einer HWZ von 7 Tagen etwa 53000 rad pro 100 mCi.

Bei einer Verkürzung der Verweildauer des ^{131}J , wie es bei Schilddrüsenmalignomen häufig vorkommt, verringert sich die Strahlendosis entsprechend. Jedoch wird auch ein Drittel bis ein Viertel dieser Dosis noch für ausreichend destruktiv gehalten.

Die γ -Strahlen-Dosis beträgt weniger als 25 % derjenigen der β -Strahlung. Die Ganzkörperbelastung erreicht damit für 100 mCi ^{131}J bei Speicherungsmaxima von 1 bis 30 % eine Dosis in der Größenordnung von etwa 15 bis 35 rad (116).

Aufgrund der durchdringenden γ -Strahlung darf der Patient erst bei einer Gankörperdosisleistung von 2 mrad/h entlassen werden. Dies erfordert also einen stationären Aufenthalt von einer Woche (49).

Nach Abschluß der Jod-131-Therapie wird ein Lokal- und ein Ganzkörper-szintigramm unter Ausnutzung der therapeutischen Restaktivität durchgeführt, um den Therapieerfolg zu überprüfen, nach speichernden Metastasen zu suchen und die Indikation zu einer weiteren Therapie zu stellen (84). Zwischenzeitlich ist für eine ausreichende Schilddrüsenhormonsubstitution zu sorgen.

Nach 3 Monaten beginnt man nach Elimination der Schilddrüse mit der Radiojodbehandlung der Metastasen.

Dies kann auf zwei verschiedene Weisen erfolgen und zwar als fraktionierte Behandlung oder als Einzeit-Behandlung. In der Regel erfolgt die Radiojodbehandlung von Metastasen fraktioniert. Es werden Einzeldosen von 50 bis 200 mCi so lange verabreicht bis kein jodspeicherndes Gewebe mehr nachweisbar ist.

Die Abstände zwischen einzelnen Dosen betragen 2 bis 6 Monate, sie sind bei geringeren Dosen kleiner als bei höheren. Dosen bis zu 150 mCi können bis zu maximal sechsmal im Jahr, solche von 200 mCi bis zu dreimal im Jahr verabreicht werden. Mehr als maximal 800 - 1000 mCi im Verlauf von 1 bis 2 Jahren sind kaum jemals indiziert oder lohnenswert.

Zu kurze Intervalle bergen kumulative Risiken hinsichtlich der Knochenmarksbelastung, zu lange Intervalle solche einer zwischenzeitigen und dann relativ plötzlichen Progredienz des Tumors. Vor jeder Einzeldosis sind Kontrollen zur Dosisberechnung und hämatologische Untersuchungen erforderlich.

Kumulative Ganzkörperdosen von 500 rad und auch mehr werden bei dieser protrahierten und fraktionierten Therapie toleriert (117).

Zwischenzeitig ist natürlich eine substitutive und suppressive Medikation von Schilddrüsenhormonen erforderlich. Während der Radiojodbehandlung muß die hormonelle Basisbehandlung vor einer Dosis kurzfristig unterbrochen werden. Die Dauer der Hormonkarenz hängt vom verwendeten Präparat ab. Sie beträgt bei Trijodthyronin wegen seiner kurzen HWZ 7 - 10 Tage, bei Thyroxin oder einem Kombinationspräparat etwa 3 Wochen.

Bewährt hat sich bei der optimalen suppressiv-substitutiven Medikation eines Kombinationspräparates ein 2 - 3 Wochen langer Übergang auf ein Trijodthyroninpräparat, welches dann eine Woche vor der geplanten Kontrolle abgesetzt wird.

Auch eine 6 Wochen lange Hormonkarenz zur Provokation einer besonders intensiven endogenen TSH-Inkretion mit entsprechendem Anstieg der Jodaufnahme ist praktikabel.

Bei einer Reihe von Patienten mit kardiovaskulären oder neurologischen Begleiterkrankungen kann allerdings die Hormonbehandlung grundsätzlich nicht unterbrochen werden. In diesen Fällen reduziert man allenfalls die Dosierung und muß 1 bis 2 Tage vor der Kontrolle TSH applizieren. Diese TSH-Injektionen beinhalten jedoch das Risiko einer unter Umständen plötzlichen und dramatischen Progredienz des Tumorstwachstums.

Vorgeschlagen wird auch eine kurzdauernde diuretisch wirksame Medikation, um durch Verminderung des Blutjodidspiegels eine höhere Jodaufnahme im Tumorgewebe zu erreichen (116).

Darüberhinaus läßt sich die Verweildauer des verabreichten ^{131}J im Tumorgewebe durch die Kombination mit einer Lithiummedikation verlängern und damit die Strahlenwirkung intensivieren (115).

Eine Einzeitbehandlung mit dem Ziel, alles Tumorgewebe durch eine einmalige Radiojoddosis zu eliminieren, erfordert Herddosen von 40000 bis 100000 rad und ist am ehesten bei inoperablen Patienten indiziert und dann, wenn aufgrund des bisherigen Krankheitsverlaufs mit einem wie auch immer zustandkommenden Verlust der Jodaufnahme von Tumorgewebe zu rechnen ist. Dabei müssen die Toleranzdosen für das hämatopoetische System und den Ganzkörper sorgfältig berücksichtigt werden (116).

Die Radiojodtherapie ist zunächst beendet, wenn sich mittels Szintigraphie oder Gammakamera bei Ganzkörper- oder Profilmessungen keine Aktivitätsansammlungen mehr nachweisen lassen. Dazu sind Testdosen von 5 bis 10 mCi ^{131}J nötig.

Auch Messungen der ^{131}J -Elimination im Harn werden praktiziert, um sich über den anhaltenden Effekt oder etwa Anzeichen eines Rezidivs mit dann vermehrter Radiojodretention zu informieren (116).

10.3.1.3. Nebenwirkungen

Was die Risiken der Radiojodbehandlung anbetrifft, so werden im allgemeinen kumulative Ganzkörperdosen bis 500 rad gut toleriert. Am stärksten gefährdet ist das Knochenmark, welches jeweils mit etwa 50 - 80 % der Blutdosis belastet wird (116) (Tab. 74).

Bei 6 Therapiesequenzen zu je 150 mCi wurde eine Knochenmarkdosis von 290 rad und eine Belastung des zirkulierenden Blutvolumens mit rund 400 rad ermittelt (37). Regelmäßige hämatologische Kontrollen sind deshalb unerlässlich. Bei metastasierenden Schilddrüsenkarzinomen mit radiojod-speichernden Skelettmetastasen besteht im Einzelfall das Risiko einer Knochenmarksaplasie oder einer leukämischen Marktransformation (20). Eine nicht mehr passagere globale Markinsuffizienz limitiert definitiv die Radiojodtherapie. Die 10- bis 50-fach höhere Leukämierate muß unter dem Aspekt des behandlungsbedürftigen Tumorleidens bewertet werden und braucht nicht überschätzt zu werden.

Im bestrahlten Tumorgebiet selber und seiner direkten Umgebung kann es aufgrund punktuell hoher Strahlenbelastung und in Anbetracht bereits vorhandener Gefäßschäden zu ödematösen Schwellzuständen, aber auch zu schweren Hämorrhagien etwa aus Trachea und Bronchien bei Lungenmetastasen kommen.

Darüberhinaus kann insbesondere bei multiplen Lungenmetastasen eine diffuse Pneumonitis relativ schnell in eine Strahlenfibrose mit globaler Ateminsuffizienz übergehen.

Allgemeine Nebenwirkungen sind außerdem Nausea, akute Oberbauchsensationen, Zystitis und schmerzhafte Schwellungszustände der Speicheldrüsen.

Zur Linderung dieser Beschwerden hat sich die Kombination der Radiojodtherapie mit einem über 2 - 5 Wochen ausgedehnten Stoß von Steroidderivaten bewährt. Auch andere symptomatisch-internistische zusätzliche Maßnahmen, wie zum Beispiel Kalzium- und Vitamininjektionen, Vitamin A und bei Skelettmetastasen gelegentlich Stöße mit Vitamin D₃ oder Anabolika sind indiziert (116).

-
- Knochenmarkschädigung
 - Leukämische Marktransformation
 - Ödematöse Schwellzustände
 - Hämorrhagien
 - Pneumonitis
 - Strahlenfibrose
 - Nausea
 - Akute Oberbauchsensationen
 - Zystitis
 - Funktionseinschränkung der Kopfspeicheldrüse
-

Tab. 74: Risiken der Radiojodbehandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

Ein wesentliches Problem stellt noch die Funktionseinschränkung der Kopfspeicheldrüsen dar. Bereits 300 bis 400 mCi ^{131}J können zu einer irreversiblen Schädigung des sezernierenden Parenchyms führen, was Mundtrockenheit zur Folge hat (88). Neben der Gefahr somatischer Strahlenschäden wirft bei Patienten im generationsfähigen Alter das Risiko einer genetischen Schädigung das Problem auf, ob bzw. wie lange eine Fortpflanzung vermieden werden soll (19).

Bemerkenswerterweise sind nach Beendigung einer Radiojodtherapie gesunde Kinder geboren worden und es sind auch sonst mit Ausnahme des Knochenmarks Spätschäden an anderen als den durch den Tumor und seine Metastasen direkt betroffenen oder benachbarten Organen nicht bekannt (116).

Bei Knochenmetastasen ging die Rückbildung mit einer Sklerosierung einher. An der Lunge stellten sich röntgenologisch wieder normale Strukturen dar.

Bei der Mehrzahl der Patienten, nämlich bei 60 % bzw. 78 % konnte also ein faßbarer klinischer Effekt erreicht werden. Es kam zu Minderung quälender Schmerzen, zur Besserung von Luftbeschwerden und zur Besserung des Allgemeinbefindens im Sinne einer wirksamen Palliation. Wesentlich ausgeprägter ist der Palliativeffekt bei der längere Jahre Überlebenden, jedoch nicht tumorfreien Patientengruppe. Durch Teilsklerosierung osteolytischer Metastasen im Becken-Bein-Bereich und an der Wirbelsäule konnte zum Beispiel die Gehfähigkeit wieder erreicht werden (72).

10.3.1.4. Ergebnisse der Radiojodtherapie

Die Radiojodbehandlung kann bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in einzelnen Fällen eine Dauerheilung auch im Stadium der Generalisation herbeiführen. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es zu Remissionen, die Progredienz der Tumorerkrankung kann wenigstens vorübergehend aufgehalten werden und so für den Patienten eine Lebensverlängerung unter Erleichterung der Beschwerden erreicht werden (72).

Sie stellt somit eine effektive Therapie der häufig metastasierenden Schilddrüsenkarzinome dar (84). Trotzdem ist der Erfolg der Radiojodbehandlung nicht vorhersehbar. Tab. 75 gibt die Erfolgsraten nach Jod-131-Therapie speichernder Metastasen bei zwei verschiedenen Untersuchungsreihen wieder.

	Gottschild (1979) N = 50	Heinze (1980) N = 305
Progredienz	40 %	22 %
Befund stationär	8 %	28 %
Partielle oder passagere Remission	38 %	35 %
Vollständige Rückbildung der Metastasen	14 %	15 %

Tab. 75: Erfolgsraten nach Jod-131-Therapie speichernder Metastasen bei zwei verschiedenen Untersuchungsreihen (nach 84, 72)

Eine Progredienz der Metastasierung trotz Radiojodspeicherung fand sich bei 40 % bzw. 22 % der Patienten. Bei 8 % bzw. 28 % der Patienten blieb der Befund stationär. Eine partielle oder passagere Remission der Metastasen wurde erreicht bei 38 % bzw. 35 %, eine vollständige Rückbildung der Metastasen bei 14 % bzw. 15 % beobachtet (72, 84).

10.3.2. Externe Strahlentherapie

10.3.2.1. Indikationen der perkutanen Strahlentherapie

Die externe Strahlentherapie ist zwar durch die Radiojodtherapie mit ihrer spezifischen Möglichkeit höherer Tumordosen in den Hintergrund gerückt, hat aber dennoch ihre prinzipielle Bedeutung nicht verloren. Die Indikation zur perkutanen Radiatio hängt in keiner Weise vom Tumortyp ab, ist also auch bei bekannt strahlenresistenten Primärbefunden gegeben und stellt eine ergänzende Maßnahme zur Verhütung lokaler Rezidive dar. Sie vermindert nachweislich die Frequenz von Rezidiven und verlängert die Überlebensraten (116). Die wichtigsten Indikationen zur externen Strahlenbehandlung sind in Tab. 76 zusammengefaßt.

-
1. Postoperative Nachbestrahlung
 2. Präoperative Strahlenbehandlung
 3. Alleinige externe Strahlenbehandlung von inoperablen Schilddrüsenmalignomen
 4. Bestrahlung von nicht ¹³¹J-speichernden Metastasen von Schilddrüsenmalignomen
 5. Bestrahlung von jodspeichernden Metastasen von Schilddrüsenmalignomen
-

Tab. 76: Indikationen zur externen Strahlentherapie von Schilddrüsenmalignomen (nach 167, 49)

Die postoperative Nachbestrahlung ist in allen Fällen von Schilddrüsenmalignomen indiziert, wenn nicht eine prophylaktische radikale Halsdissektion vorgenommen wurde (167). In den meisten Fällen wird sie mit dem Ziel einer prophylaktischen und kurativen Versorgung durchgeführt (115).

War wegen der erheblichen Ausdehnung eines Lokalbefundes nur palliativ oder inkomplett operiert worden, so sollte auch, zusätzlich zur Radiojodtherapie, wenigstens mit einer, ansonsten mit zwei Strahlenserien zusätzlich behandelt werden (116).

Bei den operativ und mit Radiojod versorgten differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist die externe Strahlentherapie eine ergänzende Maßnahme um Tumorbett, Lymphabflußgebiet oder Fernmetastasen zu bestrahlen. Das schmälert nicht die Indikationsstellung der Radiojodtherapie. Jedoch ist bekannt, daß:

1. zumindest 20 % der differenzierten Schilddrüsenkarzinome kein Radiojod speichern,
2. Metastasen ein anderes Speicherverhalten als der Primärtumor haben können,
3. Lymphknotenmetastasen von allen Metastasen der Schilddrüsenkarzinome die geringste Radiojodaufnahme aufweisen,
4. die Radiojodtherapie bei nicht rein follikulären Karzinomtypen trotz operativer Revision parathyreoidal im Lymphabflußgebiet persistierende, diskrete Tumorzellkonglomerate nicht erreicht.

Die perkutane Strahlentherapie erfaßt demgegenüber auch diejenigen Tumormanifestationen, die sich der Radiojodtherapie entziehen (178). Nur bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen des Stadium $T_{0-2}N_0M_0$, ferner in Fällen von N_1 und N_2 , wenn die Lymphknotenmetastasen sicher radikal entfernt wurden oder speichernde Lymphknotenmetastasen durch eine Radiojodtherapie ausreichend bestrahlt wurden, kann auf eine zusätzliche externe Strahlenbehandlung verzichtet werden.

Eine eindeutige Indikation ist aber beim papillären Karzinom gegeben, wenn der Primärtumor sich bereits extrathyreoidal ausgebreitet hat, oder beim follikulären Karzinom zur Behandlung von Fernmetastasen.

Eine Strahlentherapie des Primärtumors mit kurativer Zielsetzung kann bei Vorliegen von Metastasen ohne Radiojodspeicherung nicht mehr erfolgen. Im Einzelfall ist dann zu entscheiden, ob eine palliative Bestrahlung indiziert ist, um lokalen Komplikationen vorzubeugen.

Die Indikation zur palliativen Strahlentherapie von nicht speichernden Knochenmetastasen ist ferner gegeben, um Schmerzen zu lindern und pathologischen Frakturen bei Knochenmetastasen vorzubeugen. Sie stellt in diesem Falle die einzige Maßnahme mit Aussicht auf Erfolg dar (115, 84). Bei undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist in etwa der Hälfte die Strahlenempfindlichkeit ausreichend, um mit guter Aussicht auf Erfolg einen postoperativ noch persistierenden Tumor durch die Hochvolttherapie zur Rückbildung zu bringen.

Wenn nach einer Herddosis von 2000 - 3000 rad noch keine Rückbildungstendenz eines persistierenden Tumors zu erkennen ist, sollte man diese Strahlentherapie unterbrechen, um nicht durch Zeitverlust und Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens die erforderliche zytostatische Therapie zu stören.

Da das medulläre Schilddrüsenkarzinom einer Radiojodtherapie nicht zugänglich ist, wird trotz nur geringer Strahlensensibilität postoperativ die Hochvolttherapie eingesetzt, insbesondere wenn ein Lymphknotenbefall vorhanden ist.

Sehr unterschiedlich und nicht vorausberechenbar ist die Strahlensensibilität der Sarkome, der verschiedenartigen und nicht klassifizierbaren Malignome, sowie der Metastasen extrathyreoidaler Tumoren in die Schilddrüse. Da in diesen Fällen so gut wie nie Voraussetzungen für eine Radiojodbehandlung vorliegen, kommt stets postoperativ oder primär-palliativ die Hochvolttherapie unter den gleichen Gesichtspunkten wie bei den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen zum Einsatz (115). Die präoperative Strahlenbehandlung ist angezeigt bei primär lokal technisch inoperablen Schilddrüsentumoren, die in manchen Fällen so weit verkleinert werden können, daß eine makroskopisch radikale Exstirpation des Malignoms gelingt. Die alleinige Strahlentherapie ist bei der gleichen Patientengruppe wie unter 2. erwähnt angezeigt, besonders dann, wenn nicht-¹³¹J-speichernde Metastasen bereits bestehen. Kann unter dieser Therapie eine Verkleinerung erzielt werden, die eine Entfernung der Geschwulst möglich scheinen läßt, so wird die Bestrahlung als "präoperative Vorbestrahlung" zu werten sein, ist dies nicht der Fall, so muß man versuchen, eventuell durch höhere Strahlendosen mindestens einen palliativen Effekt zu erzielen.

Die Strahlentherapie von Metastasen scheint angebracht bei nicht Radiojod speichernden Metastasen, welche auch einer chirurgischen Entfernung nicht zugänglich sind, besonders dann, wenn sie für bestimmte Beschwerden verantwortlich eingestuft werden können (zum Beispiel radikuläre Symptomatik bei Wirbelmetastasen, sonstige Knochenmetastasen mit Schmerzsymptomatik und pathologischen Frakturen) (167).

Dringlich wird eine perkutane Strahlentherapie auch jodspeichernder Metastasen in den Fällen, in welchen bei raschem Wachstum die Gefahr einer Einengung der Luftwege oder des Einwachsens in größere Gefäße bzw. deren Kompression besteht (49).

10.3.2.2. Technik und Ausführung

Die externe Strahlentherapie kann im Gegensatz zur Radiojodtherapie auch ambulant durchgeführt werden.

Zur Verfügung stehen die in Abb. 20 angeführten Strahlenqualitäten.

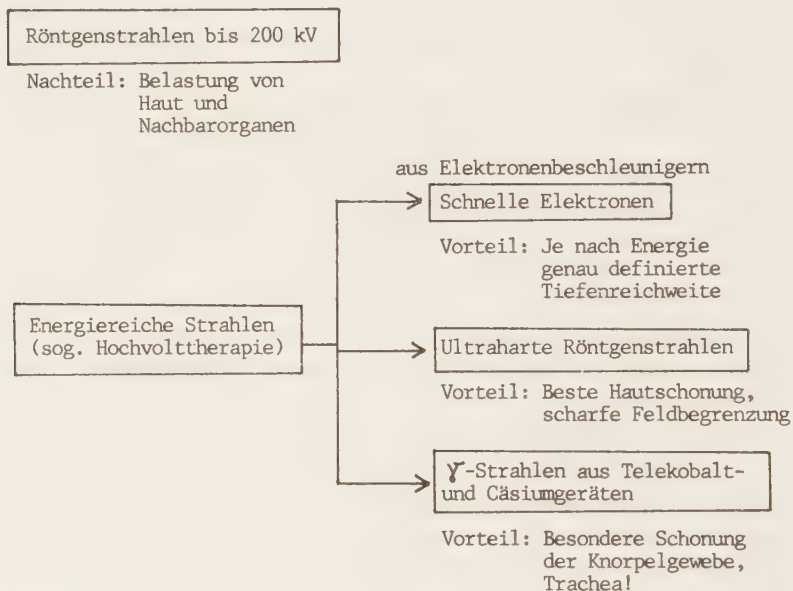


Abb. 20: Verschiedene zur perkutanen Strahlentherapie von Schilddrüsenmalignomen zur Verfügung stehende Strahlenqualitäten (nach 116)

Im allgemeinen scheint es erstrebenswert, bei den meisten Indikationen eine Hochvolttherapie durchzuführen, da nur mit energiereichen Qualitäten gezielt tumoröse Prozesse erreicht und die umgebenden, gerade im Halsbereich benachbarten und empfindlichen Gewebe sowie die Haut weitestgehend geschont werden (116). Bei oberflächlich liegenden Herden sollten schnelle Elektronen eingesetzt werden, ansonsten können entweder eine Telekobalteinheit oder ultraharte Röntgenbestrahlung benützt werden.

Eine konventionelle Röntgen- und Halbtiefenbestrahlung scheint nur im Sinne einer "Schmerzbestrahlung" angezeigt, wenn keine Aussicht besteht, die Geschwulstherde mit wirksameren Therapieverfahren zu beeinflussen und ein Palliativeffekt angestrebt wird. Es werden dabei Oberflächendosen von etwa 400 R gegeben (167).

Da Schilddrüsenmalignome mit wenigen Ausnahmen relativ strahlenunempfindlich sind, müssen postoperativ Dosen bis zu 6000 rad in einer verträglichen Einzeldosierung von 200 bis 250 rad Herddosis bei fünfmaliger Bestrahlung in der Woche in einem Zeitraum von 4 bis 8 Wochen verabreicht werden, um eine ausreichende Wirkung zu erzielen (84). Dabei werden bei Bedarf nach 5 - 6 Monaten eine zweite und gegebenenfalls eine dritte Serie zu 6000 rad appliziert (116). Bei der präoperativen Bestrahlung sind Herddosen von 3000 bis 4000 rad anzustreben (167). Nicht speichernde Fernmetastasen, zum Beispiel der Lunge erhalten unter Pendelbedingungen 6000 - 7000 rad in 6 bis 8 Wochen. Bei Skelettmetastasen bevorzugt man eine γ -Strahlung von Cobalt-60 oder Caesium-137, wobei unter kurativer Zielsetzung 6000 - 8000 rad in 7 bis 8 Wochen erforderlich sind (49). Das Bestrahlungsfeld darf entsprechend den anatomischen Gegebenheiten der lokalen Lymphabflußwege nicht zu klein gewählt werden. Das Zielgebiet umfaßt die ventralen und lateralen Halsweichteile beidseits bis zur Schädelbasis und sollte nach kaudal das obere Mediastinum bis in Höhe der Bifurcatio tracheae einschließen. Falls es der Lokalbefund erlaubt werden Larynx und Trachea durch die Anwendung von Bleiblöcken aus dem Bestrahlungsfeld ausgespart. Ist dies jedoch nicht möglich, so kann zur Vermeidung einer radiogenen Laryngitis oder Ösophagitis nach Verabreichung von 3000 bis 4000 rad eine vierwöchige Pause eingelegt werden (84).

Die unter Umständen erheblichen Strahlenreaktionen in der Umgebung des Krankheitsherdes können entweder durch Salben oder durch Phenylbutazonpräparate wirksam abgefangen werden. Diese prophylaktische Medikation gilt auch bei der Bestrahlung von Wirbelmetastasen, da in diesem Falle Verdauungsorgane im Bestrahlungsfeld liegen und dort Strahlenreaktionen auftreten können (167).

10.4. Medikamentöse Behandlung

10.4.1. Hormonbehandlung

Die Schilddrüsenhormonbehandlung ist obligater Bestandteil der Behandlung. Sie ist in allen Fällen indiziert und hat zwei wesentliche Aufgaben:

1. Substitutionstherapie, zur Aufrechterhaltung einer euthyreoten Stoffwechsellage bei dem meist athyreoten Patienten;
2. Suppressionstherapie, zur Unterdrückung der thyreotropen Stimulation als Mediator der Tumorentstehung.

Das besondere Ziel der Schilddrüsenhormonbehandlung ist also die vollständige Suppression der thyreotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens. Das radioimmunologisch meßbare TSH sollte vor und nach Stimulation mit TRH im peripheren Blut nicht mehr nachweisbar sein. Die Begründung für diese Dosierungsrichtlinie, welche die für eine Euthyreose erforderliche Dosis geringfügig übersteigt, ist die Möglichkeit der TSH-Empfindlichkeit der Schilddrüsenmalignomzellen (84). TSH stellt einen das Tumorstadium fördernden Co-Faktor dar, dessen Inkretion sich durch die Medikation genügend hoher Dosen Schilddrüsenhormon hemmen läßt (116).

Dieser suppressive Effekt wirkt sich paralysierend auf hyperplastisch-proliferative Veränderungen der Schilddrüse aus, sowohl auf den Primärtumor als auch auf Metastasen vorwiegend differenzierter Karzinome (116). Insgesamt kann man nach bisherigen Erfahrungen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in etwa der Hälfte der Fälle mit einer Rückbildung oder Verkleinerung des Tumors und seiner Metastasen rechnen. Eine besondere Bedeutung kommt der Hormontherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom von Jugendlichen zu, weil man während des Wachstumsalters mit postoperativen Bestrahlungsmaßnahmen zurückhaltend ist (115). Auch beim metastasierenden papillären Schilddrüsenkarzinom des Erwachsenen hat die Hormonbehandlung die Radiojodtherapie in den Hintergrund gedrängt. Keineswegs als Ausnahmen zu registrieren sind allein der Hormonmedikation zu verdankende und unter Umständen jahre- bis jahrzehntelange Regressionen solitärer und multipler Metastasen von Karzinomen mit entsprechendem Rückgang pulmonaler Beschwerden, wie Zyanose, Dyspnoe, Bronchitis und skelettbedingter Schmerzen (116).

Vorwiegend bei multiplen Lungemetastasen kommt es häufig nach Radiojodtherapie zu exzessiver Lungenfibrose mit nachfolgender zunehmender Ateminsuffizienz.

Auf der anderen Seite sind sehr gute Ergebnisse bei der alleinigen Hormontherapie mit völliger Rückbildung der Lungenmetastasen beim papillären Schilddrüsenkarzinom beschrieben worden (39).

Erfolge mit der Schilddrüsenhormonbehandlung sind auch bei anderen Malignomformen, insbesondere auch beim medullären Schilddrüsenkarzinom verzeichnet worden. Grundlage dafür ist die in bis zu 90 % feststellbare Anwesenheit auch papillär-follikulärer Tumorpartien bei anderen Malignomformen, sowie insbesondere die häufigen Unterschiede zwischen dem histologischen Bau von Primärtumor und Metastasen (116).

Besonders wichtig ist, daß eine einmal gut eingestellte Schilddrüsenhormonbehandlung nicht abgesetzt oder reduziert werden darf (84).

Sie ist außerdem zweifellos massiveren Maßnahmen, wie einer Hypophysektomie oder radiologischer Zerstörung der Hypophyse zwecks Ausschaltung des TSH überlegen (115).

Die Behandlung erfolgt entweder mit einem Trijodthyronin-, einem Thyroxin- oder einem Kombinationpräparat (zum Beispiel Tybon[®], Euthyrox[®], L-Thyroxin[®]).

Die Verwendung von Trijodthyronin hat den Vorteil, daß wegen der kurzen Halbwertszeit von 7 - 10 Tagen dieses Hormon sehr schnell nach Absetzen einen hypothyreoten Zustand und damit eine endogene TSH-Stimulation hervorruft.

Auf der anderen Seite verursacht T_3 sehr viel mehr subjektive Nebenwirkungen als T_4 . Dies läßt sich leicht erklären aufgrund der heutigen Vorstellung, daß T_3 das eigentlich metabolisch wirksame Hormon ist. Zur besseren Verträglichkeit sollte die Tagesdosis von 50 - 100 μg T_3 auf mehrere Teildosen über den Tag verteilt werden.

Ein weiterer Nachteil ist, daß bei mehreren Patienten unter reiner T_3 -Substitution trotz erheblich erhöhtem Plasma- T_3 erhöhte TSH-Spiegel gefunden wurden. Entweder kommt es also bei der T_3 -Substitution durch unregelmäßige Einnahme immer wieder zu einem kurzzeitigen Absinken der T_3 -Konzentration unter den Normalbereich und somit zu einer TSH-Simulation oder aber Trijodthyronin allein hat nur eine schwache suppressive Wirkung an der Hypophyse.

Dagegen findet sich bei Anwendung eines T_4 -Präparates eine sichere Suppression des Zentrums (101). Die optimale Substitutionsdosis beträgt 200 - 300 $\mu\text{g } T_4/\text{die}$ und liegt dann vor, wenn der TRH-Test negativ ist, der Thyroxin-Spiegel mit 10 - 15 $\mu\text{g/ml}$ leicht erhöht ist und sich der Trijodthyroninspiegel im oberen Normbereich befindet (20). Diese Dosis verursacht in der Regel keine subjektiven Nebenwirkungen. Bei der langen Halbwertszeit von Thyroxin besteht auch bei nicht ganz regelmäßiger Einnahme der Tabletten ein gleichmäßiger Hormonspiegel, der den physiologischen Verhältnissen sehr nahe kommt.

Die Behandlung mit Thyroxin ist also die physiologischste Art der Substitution und damit auch die Therapie der Wahl. Eine Trijodthyronin-substitution wird nur zu Beginn der Therapie durchgeführt, in der Zeit, in der gleichzeitig die Radiojodtherapie durchgeführt wird, um wegen der kürzeren HWZ von T_3 die Zeit der Hormonkarenz möglichst kurz zu halten.

10.4.2. Chemotherapie

Die zytostatische Therapie des metastasierenden Schilddrüsenkarzinoms ist derzeit noch sehr unbefriedigend. Sie wird nur als palliative Maßnahme eingesetzt, wenn der Tumor infolge infiltrativen Wachstums, Lokal- oder Fernmetastasierung nicht völlig entfernt werden kann, Radiojod nicht ausreichend aufnimmt, nicht strahlensensibel ist und auch bei konsequenter Behandlung mit Schilddrüsenhormonen das Wachstum fortschreitet (11).

Die zytostatische Therapie wird also eingesetzt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Alle anderen Maßnahmen - strahlentherapeutisch, nuklearmedizinisch, hormonell - sind ausgeschöpft,
2. Der Patient hat erhebliche, tumorbedingte Beschwerden,
3. Eine deutliche Progredienz ist nachgewiesen (186).

Die Therapie sollte außerdem, um erfolgreich zu sein, nach Abschluß der chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen bei Tumorprogression möglichst frühzeitig angeschlossen werden. Sie ist im Finalstadium wegen der vielen Nebenwirkungen nicht mehr angezeigt.

Bei anaplastischen Karzinomen mit ihrer nahezu immer infausten Prognose ist zu erwägen, ob sie nicht prinzipiell nach den primären therapeutischen Maßnahmen als adjuvante Chemotherapie einzusetzen ist (11). Führt man die Chemotherapie als Monotherapie durch, so hat sich vor allem das Antibiotikum Doxorubicin (Adriblastin[®]) bewährt. Als Dosierung hat sich folgendes Schema bewährt (Tab. 77).

Einzeldosis:	75 mg/m ² Körperoberfläche i.v.
Wiederholung:	in 3-wöchigen Abständen
Gesamtdosis:	550 mg/m ² Körperoberfläche

Tab. 77: Adriblastin-Monotherapie beim Schilddrüsenkarzinom (nach 186)

Man beginnt mit einer Einzeldosis von 75 mg/m² Körperoberfläche. Falls eine intensive Voraustherapie stattfand im Sinne einer Bestrahlung des Mediastinums oder der Therapie mit anderen kardiotoxischen Substanzen, wie zum Beispiel Cyclophosphamid, so sollte die Einzeldosis nicht mehr als 60 mg/m² Körperoberfläche betragen. Die Gesamtdosis sollte dann 400 mg/m² Körperoberfläche nicht übersteigen. Ansonsten erfolgt eine Wiederholung in 3-wöchigen Abständen bis zu einer Gesamtdosis von 550 mg/m² Körperoberfläche.

Richtmaß für eine ausreichende Chemotherapie ist die als Begleiterscheinung auftretende Leukopenie. Ein Abfall der Leukozytenzahlen auf etwa 1500 Leukozyten/mm³ nach jedem Therapiestoß ist erwünscht. Die Dosis wird dabei um 15 mg/m² erhöht oder erniedrigt, wenn beim vorausgehenden Stoß die erwünschte Erniedrigung der Leukozyten auf etwa 1500/mm³ nicht erreicht oder überschritten wurde (186).

Schreml und Mitarbeiter haben gefunden, daß bei 35 % der Schilddrüsenkarzinome eine Tumoregression um mehr als 50 % und bei 28 % der Fälle eine Stabilisierung des bis dahin progredienten Leidens zu registrieren war. Sie verzeichneten eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 11 Monaten gegenüber 4 Monate bei nicht ansprechenden Patienten (186).

Angaben aus der Literatur entsprechend, sprechen rund 34 % der Schilddrüsenmalignome auf Doxorubicin an (Tab. 78).

Untersucher	Erfolge
Bonadonna et al (1975) N = 11	45 %
Burgess und Hill (1978) N = 53	32 %
O'Bryan et al (1977) N = 29	31 %
Shimaoka et al (1979) N = 19	32 %
Insgesamt N = 112	34 %

Tab. 78: Behandlungserfolge bei der Therapie von Schilddrüsenkarzinomen mit Doxorubicin (nach 124)

Dabei reagieren differenzierte Schilddrüsenkarzinome mit einer Erfolgsrate von 35 % besser als undifferenzierte Karzinome mit 23 % (Tab. 79). Auch medulläre Karzinome sprechen auf eine Therapie mit Doxorubicin gut an (45 %).

	Erfolge
Differenziert N = 26	35 %
Undifferenziert N = 26	23 %
Medullär N = 11	45 %

Tab. 79: Behandlungserfolge bei der Therapie von Schilddrüsenkarzinomen mit Doxorubicin bei den verschiedenen histologischen Tumortypen (nach 124)

Als limitierender Faktor für die Adriblastin-Therapie muß die Kardiotoxizität angesehen werden, da bei einer Gesamtdosis von 550 mg/m^2 eine Adriblastin-Kardiomyopathie gehäuft auftritt.

Eine weitere wichtige Begleiterscheinung ist die myelodepressive Nebenwirkung. Die Leukopenie erreicht ihren niedrigsten Wert etwa nach 14 Tagen. Eine Reduktion der Leukozytenzahlen auf $1500/\text{mm}^3$ wird allerdings wie oben erwähnt angestrebt.

Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Anorexie, Haarausfall, Soorbefall der Schleimhäute, Thrombopenie, Fieber (Tab. 80).

-
- Kardiotoxizität
 - Knochenmarksdepression
 - Thrombopenie
 - Gastrointestinale Beschwerden: Übelkeit
Inappetenz
Erbrechen
Anorexie
 - Alopezie
 - Soorbefall der Schleimhäute
 - Fieber
-

Tab. 80: Wichtige Nebenwirkungen der Adriblastin-Monotherapie
(nach 11, 186)

Stets bewährt sich deshalb eine Kombination mit Kortikosteroiden, aber auch mit den Vitaminen B und C (116).

Auch mit Bleomycin lassen sich passagere Remissionen in 50 - 75 % der ansonsten infausten Fälle erreichen, doch halten sie nur kurz an. Außerdem begrenzen die Risiken den Einsatz des Präparates erheblich. Man verabreicht 30 mg einmal wöchentlich intramuskulär, bis zu einer Gesamtdosis von 360 mg.

An Nebenwirkungen findet man eine Zunahme der Hautpigmentierung, dystrophische Haut- und Nagelveränderungen, toxisches Fieber und vor allem toxische Lungenveränderungen in bis zu 10 % der Fälle mit einer Mortalität von 1 % (Tab. 81).

-
- Toxische Lungenveränderungen → Lungenfibrose
 - Toxisches Fieber
 - Zunahme der Hautpigmentierung
 - Dystrophische Haut- und Nagelveränderungen
-

Tab. 81: Wichtige Nebenwirkungen der Bleomycin-Monotherapie
(nach 116, 124)

Aussichtsreicher als die Monotherapie scheint nach neueren Erfahrungen die Polychemotherapie zu sein. Am meisten durchgesetzt hat sich dabei die Kombination von Adriblastin, Bleomycin und Actinomycin D.

Das Programm sieht folgendermaßen aus (Tab. 82):

A. Remissionsinduktion

Adriblastin:	75 mg/m ² alle 3 Wochen i.v.
Bleomycin:	30 mg pro Woche i.m.
Gesamtdosis:	550 mg Adriblastin/m ² 350 mg Bleomycin

B. Remissionserhaltung

Actinomycin D: 3 mg pro Monat i.v.

Tab. 82: Chemotherapieprogramm bei der Behandlung von Schilddrüsen-malignomen mit einer Kombination von Adriblastin, Bleomycin und Actinomycin D (nach 166)

Zur Remissionsinduktion verwendet man Adriblastin in einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche in 3-wöchigen Abständen und Bleomycin in einer Dosis von 30 mg/Woche.

Die Gesamtdosis beträgt 550 mg/m² Adriblastin und 350 mg Bleomycin. Nach der Induktion erhalten die Patienten zur Remissionserhaltung Actinomycin D, 3 mg/Monat.

Voraussetzung für die Kombinationstherapie ist eine intakte Funktion von Leber, Niere und Knochenmark, da diese Therapie genauso wie die Monotherapie stark toxisch ist (166).

Am besten sprechen Lungen- und Knochenmetastasen, weniger gut Lebermetastasen und Weichteiltumoren auf die Behandlung an (166).

Als weitere Zytostatika zur Kombinationsbehandlung können eingesetzt werden: 6-Mercaptopurin, Procarbazine, Cyclophosphamid, 5-Fluoruracil, Amethopterin, Vinblastin. Therapieversager der einen Gruppe lohnen in jedem Falle einen Versuch mit einer andersartigen Kombination, will man den Patienten nicht von vornherein aufgeben (116).

11. PROGNOSE

Das unterschiedliche biologische Verhalten der verschiedenen Schilddrüsenkarzinomtypen spiegelt sich auch in der Überlebenszeit der Patienten wider. Betrachtet man die Gesamtheit aller Schilddrüsenkarzinompatienten, so läßt sich feststellen, daß nach 5 Jahren noch etwa 30 % der Frauen und 25 % der Männer am Leben sind (130).

Die Prognose der Struma maligna wird dabei weniger vom Behandlungsverfahren, sondern viel mehr von der Histologie, dem Alter, dem Geschlecht und der Tumorausbreitung bestimmt.

11.1. Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Tumorphistologie

Der wichtigste Parameter für die Prognose der Struma maligna ist der histologische Differenzierungsgrad des Tumors. Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom haben dabei mit 70 - 95 % Fünfjahresüberlebensraten die besten Heilungsaussichten (116). Sie haben eine wesentlich bessere Prognose als Patienten mit medullärem oder undifferenziertem Karzinom (Tab. 83).

Nach 5 Jahren leben noch etwa 70 % aller Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, etwa 71 - 76 % der Patienten mit medullärem, aber nur noch etwa 16 % aller Patienten mit undifferenziertem Schilddrüsenkarzinom (71, 167).

Autor	5-Jahres-Überlebensrate		
	differenziert	medullär	anaplastisch
Heinze (1976) N = 305 (89)	67,5 %	—	21,1 %
Hedinger (1969) N = 1456 (167)	75,0 %	—	16,0 %
Riccabona (1974) N = 202 (167)	69,0 %	—	14,0 %
Woolner (1961) N = 885 (71)	—	75,6 %	—
Gordon (1972) N = 40 (71)	—	71,4 %	—

Tab. 83: Übersicht über die 5-Jahres-Überlebensrate bei den diversen histologischen Typen der Struma maligna

Eine Übersicht über die Überlebensraten und 50 % - Überlebenszeiten beim differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom gibt Tab. 84.

	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	8 Jahre	10 Jahre	50 % - Überlebenszeit Jahre
Differenziert	92,7 %	77,5 %	67,5 %	30,4 %	20,0 %	6,35
Undifferenziert	51,0 %	31,1 %	21,1 %	12,5 %	6,0 %	1,06

Tab. 84: Übersicht über die Überlebensraten und 50 % - Überlebenszeit beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zum undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom, N = 305 (nach 89)

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom hat also mit 6,35 Jahren eine wesentlich bessere 50 % - Überlebenszeit als das anaplastische Karzinom mit 1,06 Jahren.

Aber auch die differenzierten Karzinome unterscheiden sich in ihrer Prognose, was wiederum durch die Betrachtung der Überlebensrate dokumentiert wird (Tab. 85, 86, Abb. 21).

	5 Jahre	10 Jahre	15 Jahre	20 Jahre
Papillär	88 %	88 %	78 %	60 %
Follikulär	77 %	72 %	50 %	18 %
Anaplastisch	43 %	14 %	14 %	0 %

Tab. 85: Überlebensraten bei Struma-maligna-Patienten in Abhängigkeit vom histologischen Karzinomtyp (nach 175)

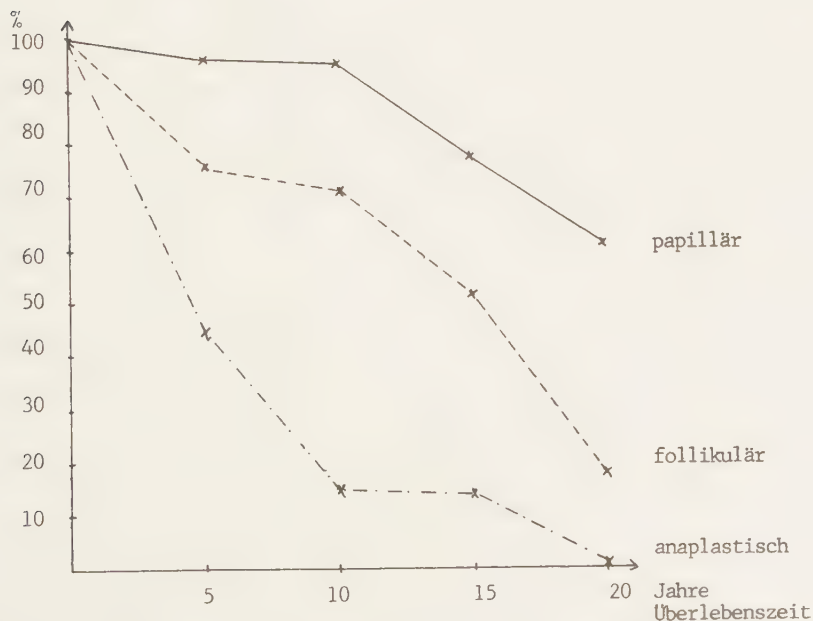


Abb. 21: Überlebenskurven der Patienten mit Struma maligna in Abhängigkeit von den verschiedenen histologischen Karzinomformen, N = 68 (175)

Autor	Jahr	Zahl der Fälle	5-Jahres-Überlebensrate		
			papillär	follikulär	anaplastisch
Hare und Salzman (116)	1950	198	79 %	29 %	21 %
Welti (116)	1953	233	78 %	51 %	26 %
McDermott (116)	1954	190	73 %	71 %	17 %
Windeyer (116)	1954	92	50 %	61 %	28 %
Woolner (9)	1961	633	92 %	85 %	1 %
Russell (9)	1963	570	82 %	73 %	—
Lacour (9)	1966	494	85 %	—	4 %
Fujimore (9)	1969	648	80 %	71 %	0 %
Tubiana (116)	1969	167	74 %	58 %	31 %
Buckwalter (116)	1969	322	80 %	77 %	17 %
Fujimore (Sammelstatistik) (116)	1969	1760	88 %	84 %	1 %
Lacour (116)	1969	242	89 %	90 %	4 %
Welti (116)	1969	556	68 %	78 %	10 %
Woolner (116)	1969	851	93 %	78 %	0 %
Franssila (116)	1971	231	83 %	54 %	16 %

Tab. 86: Fortsetzung nächste Seite

Autor	Jahr	Zahl der Fälle	5-Jahres-Überlebensrate		
			papillär	follikulär	anaplastisch
Heinze und Pichlmayr (116)	1972	259	37 %	28 %	12 %
Russell (116)	1975	68	94 %	77 %	43 %
Keminger (9)	1975	653	80 %	78 %	28 %
Kaarle (9)	1975	227	76 %	48 %	12 %
Beitinger (9)	1977	193	64 %	39 %	7 %
Wacha (209)	1978	90	91 %	88 %	30 %

Autor	Jahr	Zahl der Fälle	10-Jahres-Überlebensrate		
			papillär	follikulär	anaplastisch
Tubiana (116)	1969	167	53 %	24 %	26 %
Buckwalter (116)	1969	322	67 %	63 %	10 %
Fujimore (Sammelstatistik) (116)	1969	1760	80 %	73 %	0 %
Lacour (116)	1969	242	79 %	73 %	3 %
Wolti (116)	1969	556	37 %	51 %	2 %
Woolner (116)	1969	851	84 %	62 %	10 %
Russell (116)	1975	68	89 %	72 %	14 %

Tab. 86: 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten der Struma maligna
in Abhängigkeit vom Tumortyp

Das papilläre Karzinom bietet mit rund 80 % 5-Jahres-Überlebensrate und im Durchschnitt genau so hoher 10-Jahres-Überlebensrate die besten Überlebenschancen (Tab. 85, 86, Abb. 21). Das follikuläre Karzinom hat mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebenschance von 75 % und einer 10-Jahres-Überlebenschance von rund 70 % auch eine relativ gute Prognose.

Allerdings sollte man hierbei zwischen dem gut differenzierten Typ und dem gering differenzierten Typ unterscheiden, wobei der gut differenzierte Typ eine wesentlich bessere Prognose aufweist als der weniger gut differenzierte Typ (9). In Abb. 22 sind die Überlebenskurven von Struma-maligna-Patienten aus dem bayerischen Endemiegebiet aufgeführt in Abhängigkeit vom histologischen Karzinomtyp.

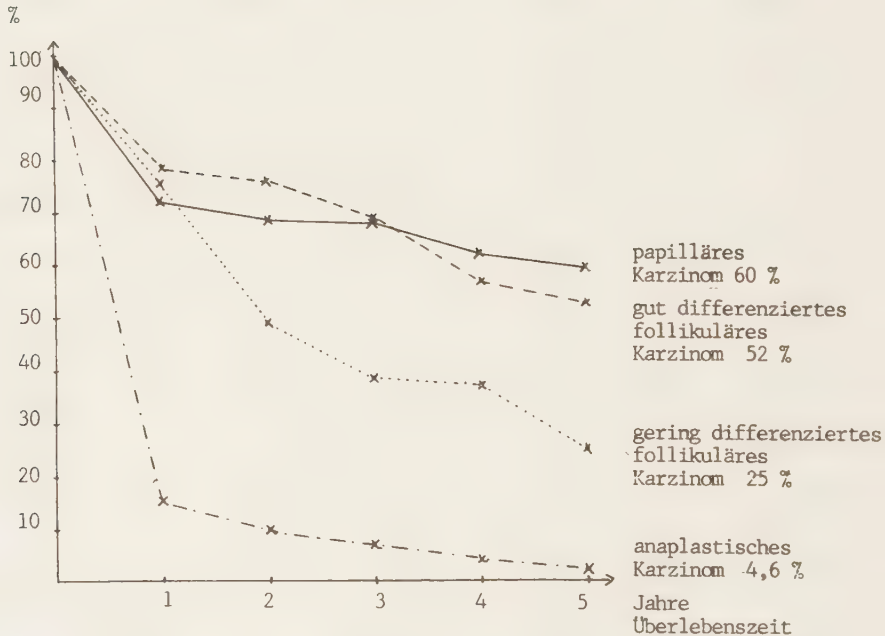


Abb. 22: Überlebenskurven von Struma-maligna-Patienten aus einem bayerischen Endemiegebiet in Abhängigkeit von der Histologie, mit Angabe der 5-Jahres-Überlebenszeiten, N = 284, (nach 130)

Das gut differenzierte follikuläre Karzinom hat also mit 52 % eine mehr als doppelt so hohe 5-Jahres-Überlebensrate als das gering differenzierte follikuläre Karzinom mit 25 % (130).

Die im Vergleich zu Angaben aus großen Statistiken relativ schlechte Prognose der einzelnen Karzinomformen ist wohl darauf zurückzuführen, daß es sich um ein Struma-Endemiegebiet handelt und daß die meisten Karzinome deshalb erst in einem späteren Stadium zur Therapie gelangen (130).

Eine extrem schlechte Prognose haben die undifferenzierten Schilddrüsen-malignome. Selbst in Fällen in denen der Tumor noch auf die Schilddrüse begrenzt ist und somit operativ in toto entfernt werden kann, versterben 75 % der Patienten in den ersten 5 Jahren. Patienten, die bereits Fernmetastasen aufweisen sterben innerhalb von 9 Monaten.

11.2. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Alter

Die Struma maligna ist kein Malignom des höheren Lebensalters, sondern kommt auch bei jungen Patienten vor. Anders als bei anderen bösartigen Tumoren haben jedoch die jüngeren Patienten eine bessere Prognose (89). Größtenteils ist dies auf das fast ausschließliche Vorkommen von relativ weniger malignen Tumorformen, insbesondere von papillären Karzinomen, bei den Jüngeren zurückzuführen. Darüberhinaus zeigen die Schilddrüsen-malignome aber auch noch bei gleicher Histologie, ja sogar bei gleicher Histologie und gleichem TNM-Stadium in der Jugend einen besseren Verlauf (9).

Eine Darstellung der Überlebensraten von Patienten mit malignen Schilddrüsentumoren in Abhängigkeit vom Alter bringt Abb. 23 und Tab. 87.

Die Überlebensraten von Patienten, die jünger als 40 Jahre sind, betragen im Mittel nach fünf Jahren 69 %, nach 10 Jahren 41 %.

Die 50 % Überlebenszeit beträgt 8,2 Jahre. Dagegen findet sich bei Patienten, die das 40. Lebensjahr überschritten haben, eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 28 % und eine 10-Jahres-Überlebenszeit von 7 %.

Die 50 % Überlebenszeit beträgt 2,2 Jahre.

Im Vergleich zur Lebenserwartung gleichaltriger Personen ist diejenige der Kranken mit Struma maligna deutlich verkürzt. Dies gilt insbesondere für die älteren Patienten (88).

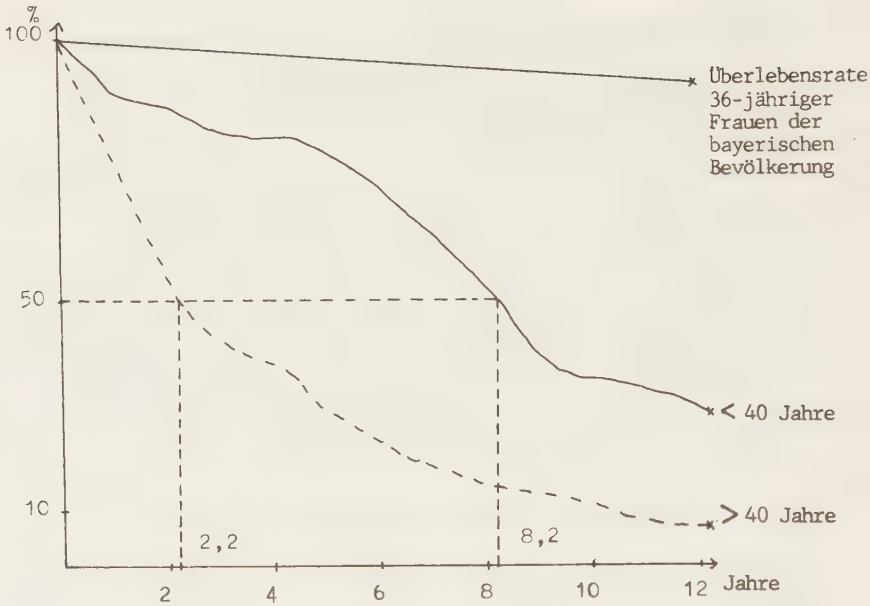


Abb. 23: Überlebensraten von Patienten mit malignen Schilddrüsentumoren in Abhängigkeit vom Alter, N = 305, (nach 84)

Alter	5-Jahres- Überlebenszeit	10-Jahres- Überlebenszeit	50 % Überlebens- zeit Jahre
jünger als 40 Jahre	69 %	41 %	8,2
älter als 40 Jahre	28 %	7 %	2,2

Tab. 87: Überlebensraten von Patienten mit malignen Schilddrüsentumoren in Abhängigkeit vom Alter, N = 305, (nach 84)

11.3. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Geschlecht

Die Geschlechtsabhängigkeit bezüglich der Überlebensrate zeigt sich am ausgeprägtesten bei den differenzierten Karzinomen. Während Frauen beim differenzierten Karzinom eine wesentlich bessere Prognose haben als Männer, ergibt sich für das undifferenzierte Karzinom bei beiden Geschlechtern eine gleich schlechte Prognose.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt somit bei den Frauen 78 % im Gegensatz zu 29 % bei den Männern (Abb. 24, Tab. 88).

Die 50 % Überlebenszeit beträgt für Frauen 7,35 Jahre, für Männer aber nur 3,7 Jahre.

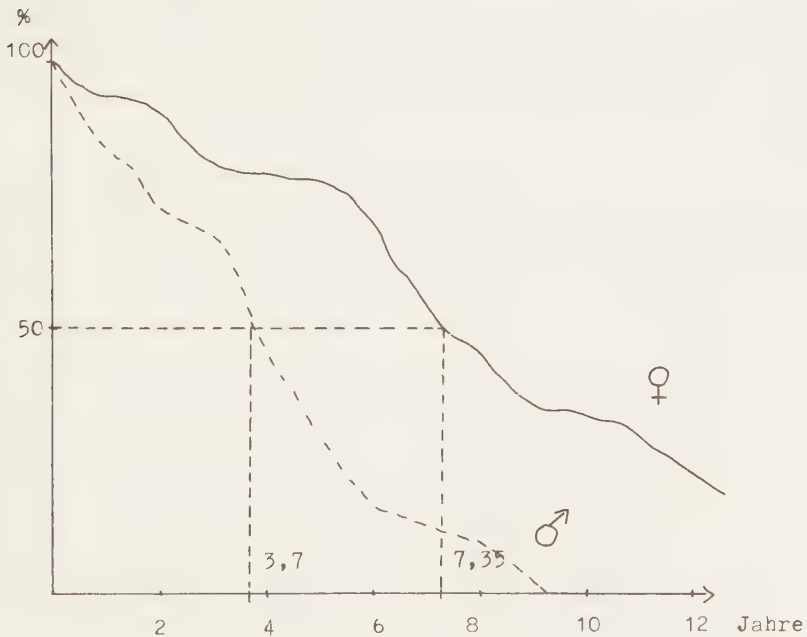


Abb. 24: Überlebensraten bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in Abhängigkeit vom Geschlecht, N = 305, (nach 88)

Geschlecht	5-Jahres-Überlebensrate	50 % Überlebenszeit Jahre
Frauen	78 %	7,3
Männer	29 %	3,7

Tab. 88: Überlebensraten von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom Geschlecht, N = 305, (nach 84)

Als plausible Ursache für die schlechtere Prognose der Männer könnte gelten, daß das differenzierte Schilddrüsenkarzinom bei Frauen häufiger vorkommt als bei Männern (Verhältnis Frauen:Männer = 3,5:1).

Außerdem sind Männer im Durchschnitt bei Diagnosestellung etwas älter als Frauen. So waren 63 % der Frauen und 70 % der Männer älter als 50 Jahre (86). Da Frauen vor allem vor der Menopause eine bessere Prognose haben als Männer, wird auch ein Einfluß der Geschlechtshormone angenommen, so daß bei rezidivierenden und metastasierenden Schilddrüsenmalignomen bereits Versuche einer Östrogenanwendung unternommen wurden (9).

11.4. Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Tumorstadium

Sehr entscheidend auf die Prognose eines Struma maligna Patienten wirkt sich auch das Tumorstadium zur Zeit der Operation aus.

Die 5-Jahres-Überlebensrate korreliert sehr eng mit der lokalen Ausbreitung des Primärtumors und geht bei Vorliegen von Metastasen stark zurück.

Die Heilungschancen sind also beim lokalisierten Tumor ohne regionale Lymphknoten- und Fernmetastasen ($T_{0-2}N_0M_0$) am besten. Die Überlebensraten betragen nach 5 Jahren 50 %, nach 8 Jahren 35 % (Tab. 89).

Die 50 % Überlebenszeit beträgt mehr als 5 Jahre. Sind jedoch bereits regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden ($T_{0-2}N_1M_0$), beträgt die 50 % Überlebenszeit nur mehr 2 Jahre. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ($T_{0-2}N_1M_1$) geht die 5- bzw. 8-Jahres-Überlebensrate auf 23 % bzw. 6 % zurück, die 50 % Überlebenszeit beträgt nur noch 1,4 Jahre.

	5-Jahres- Überlebensrate	8-Jahres- Überlebensrate	50 % Überlebenszeit Jahre
$T_{0-2}N_0M_0$	50 %	35 %	5
$T_{0-2}N_1M_0$	—	—	2
$T_{0-2}N_1M_1$	23 %	6 %	1,4
$T_3N_0M_0$	34 %	16 %	1
$T_3N_1M_0$	17 %	5 %	1
$T_3N_1M_1$	6 %	3 %	0,6

Tab. 89: Überlebensraten und 50 % Überlebenszeit bei Struma-maligna-Patienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium (nach 84, 86, 88)

Tumoren, die die Organgrenze überschritten haben, jedoch keine Lymphknoten- und Fernmetastasen aufweisen ($T_3N_0M_0$), haben eine schlechtere Prognose (5-Jahres-Überlebensrate 34 %, 8-Jahres-Überlebensrate 16 %) als solche, die auf die Drüse beschränkt blieben.

Bei zusätzlich aufgetretenen Lymphknotenmetastasen sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 17 %, die 8-Jahres-Überlebensrate auf 5 % und die 50 % Überlebenszeit beträgt 1 Jahr. Die schlechteste Prognose weisen Tumoren auf mit organüberschreitendem Wachstum und gleichzeitigem Vorhandensein von regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen ($T_3N_1M_1$). Hier beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 6 %, die 8-Jahres-Überlebensrate 3 %, die 50 % Überlebenszeit 0,6 Jahre (Tab. 89).

Je weiter fortgeschritten ein Tumorstadium ist, desto weniger hängt die Überlebensrate noch vom Tumortyp oder von der Intensität der Behandlungsmaßnahmen ab. Mit den Tumorstadien III und IV nähern sich die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der verschiedenen Malignomtypen einander weitgehend an, wobei in Einzelfällen ein papilläres Karzinom rasch letal verlaufen und ein metastasierendes anaplastisches Karzinom unter einer Hormonbehandlung viele Jahre stationär verbleiben kann (116). Bei Fernmetastasen ist außerdem für die Prognose entscheidend ob sie zur Speicherung von ^{131}J fähig waren oder nicht.

Patienten mit metastasierendem differenzierten Schilddrüsenkarzinom und ^{131}J -Speicherung hatten mit einer 50 % Überlebenszeit von 3,55 Jahren eine bessere Prognose als solche ohne jodspeichernden Metastasen mit einer 50 % Überlebenszeit von 2,1 Jahren (Abb. 25, Tab. 90).

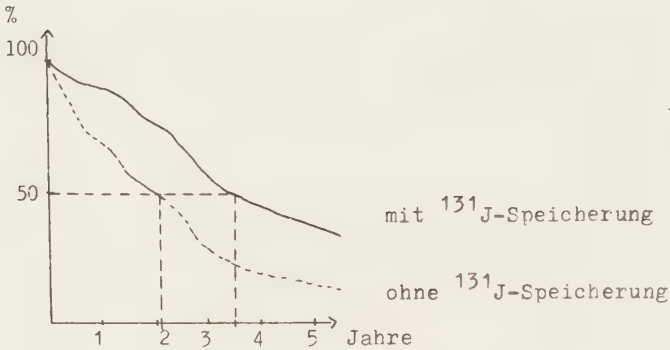


Abb. 25: Überlebensraten bei metastasierenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in Abhängigkeit von der Jodspeicherungsfähigkeit der Fernmetastasen, N = 40 (nach 87)

Metastasen	50 % Überlebenszeit Jahre
mit ^{131}J -Speicherung	3,55
ohne ^{131}J -Speicherung	2,1

Tab. 90: 50 % Überlebenszeit bei metastasierenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in Abhängigkeit von der Jodspeicherungsfähigkeit der Fernmetastasen, N = 259 (nach 87)

Die günstigste Prognose wird ganz überwiegend durch die selektive Strahlentherapie mit ^{131}J erzielt.

In 75 % ist eine Metastasenbehandlung erfolgreich und liefert zumindest befriedigende Palliativerfolge (Tab. 91).

Die Metastasen sind nach Radiojodtherapie in 15 % nicht mehr nachweisbar. Eine Remission findet sich in 35 %. Der Befund bleibt in 28 % der Fälle stationär. Nur in 22 % tritt eine Progredienz ein.

Metastasen	Therapieerfolge der Radiojodbehandlung
Nicht mehr nachweisbar	15 %
Remission	35 %
Stationär	28 %
Progredienz	22 %

Tab. 91: Ergebnisse der Radiojodbehandlung von ^{131}J -speichernden Metastasen beim Schilddrüsenkarzinom, N = 305 (nach 88)

11.5. Abhängigkeit der Überlebenszeit von den Therapiemaßnahmen

Die Darstellung der Behandlungsergebnisse einzelner Therapieverfahren ist mit Schwierigkeiten verbunden, da Operation, Radiojodtherapie, externe Strahlentherapie, Hormonbehandlung und Chemotherapie keine konkurrierenden, sondern sich ergänzenden Maßnahmen sind, die je nach Lage des Einzelfalles angewendet werden (86).

Für die Beurteilung eines individuellen Krankheitsfalles ist bei der Therapieplanung jedoch festzuhalten, daß trotz vermeintlich und statistisch ungünstiger Ausgangssituation immer wieder erstaunlich lange Überlebenszeiten zu erreichen und unter diesem Aspekt kritisch alle sinnvollen Therapiemaßnahmen auszunutzen sind (116).

Jeder Bericht über Erfolge einzelner Methoden beinhaltet aber eine unzulässige Selektion des Krankengutes, die allgemeine Vergleiche ausschließt (86).

Eine Beurteilung des Therapieerfolges ist nur so möglich, wenn man die heutigen Überlebensraten mit denen vergleicht aus einem früheren Zeitraum.

Heinze und Mitarbeiter (88) haben die Behandlungsergebnisse aus zwei verschiedenen Zeiträumen gegenübergestellt (Tab. 92).

5-Jahres-Überlebensrate		
	(1950 - 1966)	(1960 - 1972)
Frauen	23 %	38 %
Männer	8 %	25 %
unter 40-jährige	50 %	69 %
über 40-jährige	10 %	28 %
differenzierte Karzinome	35 %	67 %
undifferenzierte Karzinome	17 %	21 %
insgesamt	18 %	33 %

Tab. 92: Verbesserung der Überlebensraten von Struma-maligna-Patienten
im Zeitraum 1960 - 1972 im Vergleich zu einem früheren
Zeitraum, N = 305, (nach 88)

Die frühere Studie umfaßt den Zeitraum von 1950 bis 1966, die zweite Studie den Zeitraum 1960 bis 1972. In diesem zweiten Zeitraum wurde einerseits die Megavoltstrahlentherapie und die ^{131}J -Therapie eingeführt und verbessert, andererseits wurden einheitliche Therapierichtlinien angestrebt (88).

Diese Richtlinien beinhalten Operation, Radiojodtherapie, externe Megavoltbestrahlung und Hormonsubstitution.

Grundsätzlich sollte der Versuch einer totalen Tumorentfernung mit Thyreoidektomie am Beginn der Behandlung stehen. Die strahlentherapeutischen und nuklearmedizinischen Maßnahmen werden dann nach entsprechender Berücksichtigung der klinischen Daten, besonders des histologischen Befundes und Tumorausdehnung eingesetzt.

Die Einhaltung dieser Richtlinien und die konsequente Nachsorge der behandelten Patienten hat zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt.

Da die Zusammensetzung der verglichenen Patientenkollektive hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung, Häufigkeit der einzelnen histologischen Diagnosen, Verteilung der Tumorstadien unverändert geblieben ist, ist die Verbesserung der Überlebensraten nach 5 Jahren von 18 % auf 33 % wohl als Therapieerfolg zu werten.

Im einzelnen wurden die 5-Jahres-Überlebensraten gegenüber dem früheren Krankengut bei Frauen von 23 % auf 38 %, bei Männern von 8 % auf 25 %, bei Unter 40-jährigen von 50 % auf 69 %, bei Über 40-jährigen von 10 % auf 28 %, bei differenzierten Karzinomen von 35 % auf 67 %, bei undifferenzierten Karzinomen von 17 % auf 21 % verbessert.

Abschließend ist festzustellen, daß erst die gemeinsamen und intensiven Bemühungen verschiedener Disziplinen um diesen seltenen, aber in seinem Erscheinungsbild so variationsreichen Tumor einer endokrinen Drüse und der Einsatz der gesamten heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten zu Heilungen oder befriedigenden Palliativerfolgen führen.

Die entscheidende Voraussetzung aber zur Verbesserung der Prognose ist die Früherkennung des Tumors von der man noch weit entfernt ist, einmal weil der Tumor sich asymptomatisch entwickeln kann, zum anderen, weil Patienten, besonders in Kropfendemiegebieten den Arzt erst spät aufsuchen und letztlich, weil der Arzt nicht an diesen seltenen Tumor denkt (87).

12. ZUSAMMENFASSUNG

Mehr als bei allen anderen bösartigen Organgeschwülsten sind bei denen der Schilddrüse Verlauf und Prognose außerordentlich verschieden und dabei in erster Linie abhängig vom Tumortyp. Aus diesem Grunde ist es für klinische Belange entscheidend, ein Schilddrüsenmalignom möglichst frühzeitig histologisch zu klassifizieren und dementsprechend einen Therapieplan zu erarbeiten. Die 1974 von der WHO niedergelegte histologische Einteilung ist dadurch charakterisiert, daß auf zu detaillierte Unterteilungen verzichtet und Wert auf einfache, klare Definitionen gelegt wird (116).

Die Einteilung erfolgt in 6 Gruppen: epitheliale Tumoren, nicht-epitheliale Tumoren, verschiedene Tumoren, Metastasen, unklassifizierbare Tumoren und tumorartige Veränderungen. Dabei entfallen etwa 90 - 95 % aller Schilddrüsenmalignome auf die epithelialen Tumoren, also die Karzinome, etwa 1 % sind Sarkome und die restlichen 4 - 9 % verteilen sich auf die übrigen Tumoren (116).

Die Klassifizierung von Schilddrüsen- und vor allem auch die Abgrenzung maligner Neubildungen von gutartigen Geschwülsten bereitet bei der Schilddrüse jedoch besondere Schwierigkeiten, weil ein nahezu fließender Übergang von hyperplastischen in destruktiv-atypische und angioinvasive Gewebsveränderungen gegeben ist (116). Viele papilläre und sogar destruktive Gewebsveränderungen bleiben für den Kropfträger jahrzehntelang ohne "maligne" Wirkung oder bilden sich sogar zurück. Gelegentlich finden sich in hyperthyreotischen Schilddrüsen eng umschriebene und sklerosierende knotige Veränderungen, die histologisch sichere Malignomzeichen aufweisen, obgleich klinische Äquivalente völlig fehlen und kaum je ein manifestes Schilddrüsenmalignom eine Hyperthyreose unterhält.

Ebensowenig hat sich auf der anderen Seite trotz intensiver Bemühungen auch nur ein einziger funktionell-biologischer Parameter erarbeiten lassen, der ohne bereits klinische Relevanz in Form von destruktiv-infiltrativer oder metastatischer Ausbreitung eindeutig ein Malignomgeschehen belegen könnte.

Im speziellen ergeben sich manchmal große Schwierigkeiten in der Abgrenzung eines hochdifferenzierten follikulären Karzinoms von normalem Schilddrüsengewebe, einer adenomatösen Hyperplasie oder einem Adenom, sowie der Abgrenzung eines papillären von einem follikulären Karzinom.

Diese Unterscheidungen sind jedoch besonders wichtig für die Festlegung des Therapieplanes und vor allem für die Prognose des Tumors, denn die einzelnen Tumorformen unterscheiden sich sehr stark in ihrem biologischen Verhalten.

So bestehen in Abhängigkeit von der Histologie unterschiedliche Ausbreitungstendenzen.

Allgemein haben Untersuchungen bei allen histologischen Formen eine starke Neigung zur intrathyreoidalen Ausbreitung aufgezeigt. Rund 83 % der Schilddrüsentumoren zeigen eine Infiltration des Isthmus, des gegenüberliegenden Lappens oder eine intrathyreoidale Metastasierung, wobei bevorzugt das papilläre Karzinom, aber auch das follikuläre Karzinom besonders häufig intrathyreoidal metastasiert, das anaplastische Karzinom dagegen sich am schnellsten infiltrativ ausbreitet, sowohl innerhalb der Schilddrüse als auch in der Umgebung, mit Infiltration von Trachea, Halsmuskulatur und Ösophagus. Auch was die Fernmetastasierung anbelangt, ist das anaplastische Karzinom dasjenige, das sich am meisten bösartig verhält. Es metastasiert sehr früh sowohl lymphogen als auch hämatogen und zwar weit zerstreut über eine Reihe von Organen, ohne Bevorzugung eines bestimmten Metastasierungsortes.

Das follikuläre Karzinom metastasiert vorwiegend hämatogen, zum Beispiel in Knochen, Lunge, Niere, das papilläre Karzinom dagegen vorwiegend lymphogen. Die Metastasen entwickeln sich sehr früh in den zervikalen Lymphknoten, die über lange Zeit der einzige Ort der Metastasierung sein können, so daß diese Tumorform trotz der frühen Metastasierung im Alter unter 40 Jahren von allen Schilddrüsenkarzinomen die beste Prognose hat.

Das medulläre Karzinom metastasiert sehr früh und sehr häufig in die regionären Lymphknoten, später auch hämatogen in Lunge, Leber, Knochen und andere Organe.

Die Schilddrüsenmalignome weisen nicht nur in ihrem biologischen Verhalten Besonderheiten auf, sondern vor allen Dingen in biochemischer Hinsicht, denn die Mehrzahl der Schilddrüsenkarzinome, die sich von den Thyreozyten ableiten, bewahren die Fähigkeit, am Jodstoffwechsel der Schilddrüse teilzunehmen, d.h. Jodid zu speichern und Thyreoglobulin zu synthetisieren. Allerdings ist bei karzinomatös entarteten Zellen die Funktion eingeschränkt, so daß sowohl die Jodidaufnahme, als auch die Synthese und Sekretion im Vergleich zu normalem Gewebe reduziert ist.

Die Fähigkeit auf TSH zu antworten ist auch bei einigen Karzinomformen erhalten, so zum Beispiel beim follikulären und papillären Karzinom, während medulläre Karzinome nur wenig und undifferenzierte Karzinome überhaupt nicht auf eine TSH-Stimulation antworten.

Diese Erkenntnis spielt eine wesentliche Rolle bei der Festlegung des Therapieplanes, da bei allen auf TSH ansprechenden Tumoren der wachstumsstimulierende Effekt des TSH durch eine Hormonsubstitutions-therapie ausgeschaltet werden muß.

Aufgrund der Fähigkeit von Schilddrüsenkarzinomen Thyreoglobulin zu produzieren, ergibt sich ein wichtiger diagnostischer Parameter zur Nachsorge von operierten Patienten.

Da die Bildung von hTg einzig und allein in Schilddrüsenngewebe erfolgt, ist dieses Glykoprotein ein Marker für normales Schilddrüsenngewebe, aber auch für differenzierte Karzinome, die die Fähigkeit zur hTg-Synthese beibehalten haben.

Erhöhte hTg-Spiegel findet man jedoch nicht nur bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, sondern auch bei Gesunden und einigen Schilddrüsen-erkrankungen. Auf der anderen Seite führt nicht jedes differenzierte Schilddrüsenkarzinom zu einer Erhöhung der hTg-Spiegel. Aus diesem Grunde ist hTg als spezifischer Tumormarker vor der Therapie nicht geeignet.

Erst nach erfolgter totaler Thyreoidektomie, wenn alles hTg-produzierende Gewebe entfernt ist, gewinnt die hTg-Bestimmung diagnostischen Wert.

Postoperativ nachweisbare Werte oder ein Wiederanstieg im Verlauf der Nachsorge sind wichtige Hinweise für das Vorliegen von Restschilddrüse oder Metastasen bzw. für ein Rezidiv.

Die Kontrolle des hTg-Spiegels eignet sich auch zur Beurteilung des Therapieerfolges nach Radiojodtherapie wegen speichernder Fernmetastasen. Die hTg-Bestimmung ist eine einfache, den Patienten nicht belastende Methode zum Nachweis von Restschilddrüsengewebe und speichernden oder nichtspeichernden Metastasen, die gegenüber der Radiojodsintigraphie durchaus einige Vorteile aufweist, und diese mit Sicherheit bei bestimmten Fällen ersetzen kann.

Ein weiterer wichtiger Tumormarker ist das Calcitonin, welches vermehrt vom medullären Schilddrüsenkarzinom gebildet wird. Das medulläre Karzinom ist ein Karzinom der parafollikulären oder C-Zellen der Schilddrüse, welche für die Produktion von Calcitonin verantwortlich sind.

Liegt ein medulläres Schilddrüsenkarzinom vor, so ist in der Mehrzahl der Fälle der Calcitoninspiegel im Serum um das 10 - 100 fache erhöht. Calcitonin ist im Gegensatz zu hTg auch präoperativ und als Screening-Methode geeignet. Dies ist besonders wichtig zumal das medulläre Schilddrüsenkarzinom auch familiär gehäuft vorkommen kann und man mit dieser Methode den Tumor in einer frühen Phase erfassen kann, bevor noch klinische Symptome manifest werden. Vor allem im Rahmen dieser Screening-Untersuchungen haben sich Stimulationstests durchgesetzt, da der Serum-Calcitonin-Spiegel in vielen Fällen bei Frühstadien normal sein kann, während er nach Stimulation pathologisch erhöht wird. Als Stimulationssubstanzen sind geeignet Kalzium, Pentagastrin, C8-CCK bzw. CCK, Glucagon und Alkohol, wobei Kalzium und Pentagastrin die geeignetsten und gängigsten Substanzen sind.

Aber auch zur Therapiekontrolle im Rahmen der Nachsorge von operierten Patienten ist die Calcitonin-Bestimmung eine wesentliche Untersuchungsmethode, zumal bei diesem nicht radiojodspeichernden Tumor die Radiojodsintigraphie als wichtige diagnostische Methode bei der Suche nach Restschilddrüsengewebe oder Metastasen nicht einsetzbar ist.

Auch die CEA-Bestimmung kann beim medullären aber auch beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom zur Diagnose, Kontrolle des Therapieerfolges und Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Die Methode ist zwar nicht so sensitiv wie die Calcitoninbestimmung, sollte aber als ergänzende Untersuchung bei Verdacht auf ein medulläres oder anaplastisches Karzinom eingesetzt werden.

Die Struma maligna zählt zu den seltenen Tumoren des Menschen. Die Häufigkeit des Schilddrüsenmalignoms unter allen Malignomen wird mit 1 % angegeben. Dies bedeutet eine durchschnittliche Inzidenz von 10 - 30 Fällen auf 1 Million Einwohner pro Jahr. Dabei entfällt der größte Anteil, nämlich 90 - 95 % auf die Karzinome. Am häufigsten sind die Karzinome der Thyreozyten und zwar die differenzierten Karzinome mit 60 - 75 % und die undifferenzierten Karzinome mit 15 - 30 % aller Schilddrüsenmalignome. Auf die medullären Karzinome entfallen 3 %, auf die Plattenepithelkarzinome 0,2 - 1,1 %. Die restlichen Schilddrüsentumoren machen etwa 5 - 10 % aller Schilddrüsenmalignome aus.

Das häufigste Malignom unter den differenzierten Karzinomen wiederum ist international gesehen das papilläre Karzinom, jedoch ergeben sich erhebliche regionale Unterschiede, die auf dem unterschiedlichen Jodangebot in den einzelnen Gebieten beruhen.

In kropffreien Regionen liegt das papilläre Karzinom weit an der Spitze gefolgt vom follikulären Karzinom, in Endemiegebieten dagegen überwiegt das follikuläre Karzinom gefolgt vom papillären Karzinom. Die Untersuchung des Erkrankungsalters zeigt eine zunehmende Erkrankungshäufigkeit in den höheren Altersgruppen bis zu einem Maximum im 7. Lebensjahrzehnt.

Bei der Aufschlüsselung aller Schilddrüsenmalignome läßt sich erkennen, daß die Altersverteilung für das papilläre und medulläre Karzinom eine breite Streuung von den unteren bis in die höheren Altersgruppen aufweist, während die Alterskurven der follikulären und undifferenzierten Karzinome ein deutliches Maximum im hohen Lebensalter aufweisen. Frauen sind bis zu dreimal häufiger von Schilddrüsenmalignomen befallen als Männer, wobei das stärkste Überwiegen weiblicher Patienten beim papillären Karzinom gefunden wurde.

Auch das Vorliegen eines Kropfendemiegebietes wirkt sich auf die Häufigkeit der Struma maligna aus. So führte die Einführung der Jodsalzprophylaxe in der Schweiz zu einer starken Zunahme der differenzierten Karzinome auf Kosten der undifferenzierten Karzinome. Unter den differenzierten Karzinomen wiederum kam es besonders zu einem Anstieg des Anteils der papillären Karzinome.

In engem Zusammenhang mit epidemiologischen Erhebungen stehen Fragen und Befunde zur Ätiologie und Pathogenese der Schilddrüsenmalignome.

Als ätiologisch sicher erwiesener Faktor der Tumorphathogenese gilt eine in der Jugend vorgenommene therapeutische Applikation von Röntgenstrahlen auf Brust, Hals oder Kopf, zum Beispiel wegen Lymphknotenschwellungen, Tonsillen- oder Thymushyperplasie. Als Intervall bis zum Auftreten des Malignoms werden Zeiträume von 10 - 30 Jahren beschrieben. Eine Bestrahlung im Erwachsenenalter ist weniger gefährlich im Hinblick auf die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms als im Kindesalter, jedoch können auch in der Erwachsenenschilddrüse durch ionisierende Strahlen Malignome induziert werden.

Wesentlich weniger effektiv bei der Karzinominduktion als die Röntgenstrahlen hat sich die Behandlung mit Radiojod erwiesen. Während diagnostische Dosen und Dosen größer als 60000 rem wohl ohne Einfluß sind, können Radiojoddosen um den Bereich von etwa 9000 rem sehr wohl zu Veränderungen der Schilddrüse führen, auf deren Boden eine maligne Transformation durchaus möglich wäre.

Dem Jodmangel bzw. TSH-Einfluß kommt als Karzinogen keine Bedeutung zu, wohl aber eine gewisse geschwulstfördernde Wirkung, was bei der Aufstellung des Therapieplanes besonders Berücksichtigung finden muß. Einige histologische Untersuchungen sprechen für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenkarzinomen und Thyreoiditis.

Es scheint wahrscheinlich zu sein, daß aus dem proliferierenden Epithel einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto ein Schilddrüsenkarzinom entstehen kann.

Kein ätiologischer Zusammenhang konnte jedoch bis heute zwischen der Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms und einer Hyperthyreose, einem Morbus Basedow oder der Verwendung thyreostatischer Medikamente gefunden werden.

Eine eindeutig nachgewiesene genetische Determination liegt bei der familiären Form des medullären Karzinoms vor. Diese macht 20 % der medullären Schilddrüsenkarzinome aus und kommt im Rahmen der multiplen endokrinen Adenomatose vor. Beim Syndrom der multiplen endokrinen Adenomatose Typ II a bzw. Sipple-Syndrom kommt das medulläre Schilddrüsenkarzinom zusammen mit Phäochromozytom und Hyperparathyreoidismus vor. Bei der multiplen endokrinen Adenomatose Typ II b kommt das medulläre Schilddrüsenkarzinom zusammen mit Phäochromozytom, Neuomen und marfanoidem Habitus vor.

Eine tumorspezifische Symptomatik ist wie bei vielen malignen Tumoren erst im fortgeschrittenen Stadium anzutreffen. Tumorspezifische Frühsymptome fehlen in der Mehrzahl der Fälle. Als solche Frühsymptome zu werten wäre ein schnell wachsender Solitärknoten oder der szintigraphisch kalte Knoten. Im Solitärknoten muß man mit einer Malignomrate von 4 - 5 % rechnen die Malignomrate von kalten Knoten liegt im Bereich von 5 - 7 %, die von heißen Knoten um 3 - 8 %.

Auch ein szintigraphisch heißer Knoten schließt also das Vorhandensein eines Schilddrüsenkarzinoms nicht aus. Das generell relativ niedrig einzuschätzende Malignomrisiko kalter Knoten darf jedoch nicht über die wesentlich höhere Gefährdung bestimmter Risikogruppen hinwegtäuschen. Solche Risikofaktoren sind zum Beispiel jugendliches Alter, männliches Geschlecht, positive Familienanamnese beim C-Zell-Karzinom oder eine Röntgenbestrahlung der Halsregion im Kindesalter. Differentialdiagnostisch muß aber immer bedacht werden, daß bei über 90 % der kalten Knoten gutartige Veränderungen vorliegen, vorwiegend regressive Veränderungen, aber auch Adenome, Zysten oder eine Thyreoiditis.

Bei den typischen Struma-maligna-Symptomen, wie schnell zunehmendes Strumawachstum, derbe, höckrige, unverschiebliche Beschaffenheit einer Struma, indolente Lymphknotenschwellung im Halsbereich, oder gar Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Lymph- und Venenstauung oder Stridor, handelt es sich in den meisten Fällen bereits um Spätsymptome, wobei der Tumor bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

Änderungen der Schilddrüsenfunktion fehlen meistens oder sind sehr unspezifisch. Auch Allgemeinsymptome, wie Reduktion des Allgemeinzustandes, Leistungseinbuße, Gewichtsabnahme oder durch Metastasen hervorgerufene Fernsymptome zählen zu den ausgesprochenen Spätsymptomen. Eine besondere klinische Symptomatik weist das C-Zell-Karzinom auf, bei dem es zusätzlich zu der klinischen Symptomatik eines Schilddrüsenkarzinoms, bedingt durch die Calcitonin-Überproduktion gelegentlich zu Durchfällen und zu einer Flush-Symptomatik kommen kann.

Da der Struma maligna typische Frühsymptome fehlen, muß durch eine verbesserte Diagnostik versucht werden, den Tumor in einem Frühstadium zu erfassen.

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung kommen spezielle diagnostische Maßnahmen zum Einsatz, wobei der Szintigraphie mit ^{99m}Tc und Radiojod die größte Bedeutung zukommt.

Beweisend für eine Struma maligna ist nur die positive Tumorszintigraphie, d.h. der Nachweis von speichernden Metastasen. Im übrigen besteht die Bedeutung der Szintigraphie in der Aufklärung der funktionellen Eigenschaften eines Schilddrüsenknotens und die Aufdeckung von weiteren Knoten in einer klinisch einknotigen Drüse. Jedoch erlaubt das Szintigramm keine Aussagen über die Dignität eines Knotens bzw. über das morphologische Substrat der Veränderung.

Auch schließt ein normales Szintigramm ein Malignom nicht aus, seitdem man weiß, daß vor allem papilläre Karzinome sehr klein bleiben können auch wenn sie bereits Metastasen gesetzt haben, und ein heißer Knoten oder ein Knotenkropf auch ein Malignom beherbergen können.

Der nächste diagnostische Schritt ist die Sonographie, welche Aussagen ermöglicht über die anatomischen Verhältnisse, Größen- und Volumenbestimmungen, sowie die Unterscheidung von zystischen und soliden Veränderungen erlaubt.

Vor allem nach vorangegangener Schilddrüsenszintigraphie und Sonographie gibt die gezielte Feinnadelpunktion mit zytologischer Ausstrichuntersuchung wichtige Hinweise auf die Art der Schilddrüsenveränderungen. Die Untersuchung hat eine große Treffsicherheit für die Malignomdiagnostik. Zu den eindeutig zytologisch erkennbaren malignen Tumoren gehören mäßig und wenig differenzierte follikuläre Karzinome, papilläre, medulläre und anaplastische Karzinome, sowie hypernephroide Karzinome, Plattenepithelkarzinome, Gallertkarzinome, kleinzellige Bronchuskarzinome und maligne Lymphome hohen Malignitätsgrades.

Weniger gut diagnostizierbar sind hochdifferenzierte follikuläre Karzinome, onkozytäre Karzinome, sowie maligne Lymphome niedrigen Malignitätsgrades. In diesen Fällen wird die Diagnose durch die intraoperative Schnellschnittuntersuchung oder durch die postoperative histologische Untersuchung des fixierten Präparates gestellt.

Versuche der Diagnostik wurden auch mit Hilfe einer 3 Monate währenden TSH-Suppression gemacht. Kommt es zu keiner Beeinflussung des Wachstums nach erfolgter TSH-Suppression durch Schilddrüsenhormone, so ist dies ein Hinweis auf Malignität, da Malignome erwiesenermaßen eine veränderte TSH-Rezeptoraktivität aufweisen.

Zum Standardprogramm bei der Diagnostik des Schilddrüsenmalignoms gehören auch Röntgenuntersuchungen zur Darstellung des verdrängenden oder invasiven Wachstums und zur Metastasensuche, sowie die Ganzkörperoszintigraphie zur Metastasensuche, die Laryngoskopie und die Bestimmung von Tumormarkern, vor allem Calcitonin und CEA. Thyreoglobulin spielt in der postoperativen Diagnostik eine wichtige Rolle. All diese Maßnahmen sollen eine möglichst genaue Diagnostik ermöglichen, damit bereits präoperativ Aussagen gemacht werden können über den histologischen Typ, über Ausbreitung, Metastasierung, klinisches Stadium, biologisches Verhalten des Tumors. All diese Angaben sind notwendig zur Festlegung des Therapieplanes und für Aussagen über die Prognose des Malignoms. An erster Stelle der Therapie steht immer die Operation. Es wird heute fast immer eine fast totale Thyreoidektomie angestrebt, da das radikale Vorgehen erstens bei medullären und anaplastischen Karzinomen, die zur Radiojodaufnahme nicht befähigt sind, die einzig sichere kurative Maßnahme darstellt, und da sie zweitens bei Tumoren, die zur Radiojodspeicherung fähig sind, also follikuläre und papilläre Karzinome, durch Beseitigung der gesamten Schilddrüse die Voraussetzung für eine spätere Radiojodtherapie darstellt. Auch der Einsatz der Tumormarkerbestimmung erfordert eine totale Beseitigung funktionsfähigen Schilddrüsengewebes. Zur Vermeidung von Operationskomplikationen, wie Rekurrensparese und sekundärer Hyperparathyreoidismus wird keine totale Thyreoidektomie durchgeführt, sondern nur der Schilddrüsenlappen in dem der Tumor sitzt total entfernt, der kontralaterale Lappen aber nur unvollständig reseziert, indem ein hinterer Kapselanteil geschont wird.

An die Operation schließt immer eine Radiojodsoszintigraphie an. Ist noch Restschilddrüsengewebe vorhanden oder sind Metastasen nachweisbar, so erfolgt eine Radiojodtherapie. Diese Maßnahme hat aber den Nachteil, daß sie nur bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die Radiojod speichern können, effektiv sein kann. Bei allen anderen Tumoren bleibt postoperativ nur die Möglichkeit der externen Nachbestrahlung.

In jedem Falle ist aber postoperativ eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen indiziert, um einerseits die durch die Thyreoidektomie induzierte Athyreose zu kompensieren und auf der anderen Seite durch die TSH-Suppression den wachstumsstimulierenden Effekt des TSH auszuschalten.

Auch der Versuch mit Zytostatika ist lohnenswert, auch wenn die Ergebnisse bis heute noch wenig ergiebig sind. Es gibt Versuche mit Monosubstanzen, zum Beispiel Adriblastin oder Bleomycin, oder mit einer Kombinationstherapie, wie zum Beispiel Adriblastin, Bleomycin und Actinomycin D.

Betrachtet man die Überlebenszeiten bei Struma-maligna-Patienten, so läßt sich feststellen, daß nach 5 Jahren noch 30 % der Frauen und 25 % der Männer am Leben sind.

Die Prognose ist im wesentlichen abhängig vom histologischen Tumortyp, von Alter und Geschlecht und von der Tumorausbreitung. Differenzierte Karzinome haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70 - 95 % die besten Heilungsaussichten, wobei die Prognose der papillären Karzinome günstiger als die der follikulären ist. Bei jüngeren Tumorträgern, also unter 40 Jahren ist die Prognose ungleich besser als bei älteren, bei männlichen schlechter als bei weiblichen. Dies gilt für alle Malignomformen, obgleich die relative Häufigkeit von undifferenzierten Karzinomen mit dem Lebensalter zunimmt.

Die Überlebensraten verkürzen sich abhängig von Zahl und Lokalisation der Metastasen in der Reihenfolge Lymphknoten-, Skelett-, Lungen-Metastasen. Eine Verbesserung der Prognose resultiert allerdings wenn es sich um radiojodspeichernde Metastasen handelt und eine Radiojodtherapie rechtzeitig durchgeführt wurde.

Je weiter fortgeschritten ein Tumorstadium ist, desto weniger hängt die Überlebensrate noch vom Tumortyp oder von der Intensität der Therapiemaßnahmen ab.

Die notwendige Verbesserung der Prognose von bösartigen Schilddrüsenerkrankungen ist nur möglich durch eine Intensivierung der Frühdiagnostik, ein dem einzelnen Kranken angepaßtes radikales operatives Vorgehen und eine Ausschöpfung aller weiteren therapeutischen Möglichkeiten (9). Für die Beurteilung eines individuellen Krankheitsfalles ist daher bei der Therapieplanung festzustellen, daß trotz vermeintlich und statistisch ungünstiger Ausgangssituation immer wieder erstaunlich lange Überlebenszeiten zu erreichen und unter diesem Aspekt kritisch alle sinnvollen Therapiemaßnahmen auszunutzen sind (116).

Daher sollte auch in Zukunft die Nachsorge der nach einheitlichen Richtlinien nachzuuntersuchenden und gegebenenfalls erneut zu behandelnden Patienten konsequenter beachtet werden (9).

13. LITERATURVERZEICHNIS

1. Nobuyuki Amino, M.D., Theodore Pysher, M.D., Edward Pl Cohen, M.D., Leslie J. DeGroot, M.D.: Immunologic Aspects of Human Thyroid Cancer. Cancer 36: 963-973, 1975
2. Michael W. Ashcraft, M.D., Andre J. Van Herle, M.D.: The comparative Value of Serum Thyroglobulin Measurements and Iodine 131 Total Body Scans in the Follow-Up Study of Patients with Treated Differentiated Thyroid Cancer. The American Journal of Medicine Vol 71: 806-814, November 1981
3. Gy. Balázs, G. Lukács, G. Csáky und T. Kaposi: Klinische und morphologische Eigenschaften der in der Schilddrüse der Patienten ausgebildeten kalten Knoten, die wegen Hyperthyreose mit ^{131}J behandelt wurden. Chirurg 50, 445-448 (1979)
4. V. Bay und U. Engel: Komplikationen bei Schilddrüsenoperationen. Chirurg 51: 91-98 (1980)
5. Stephen B. Baylin, M.D.: Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland: Use of Biochemical Parameters in Detection and Surgical Management of the Tumour. Surgical Clinics of North America, Vol 54, No 2: 309-323. April 1974
6. Stephen B. Baylin, M.D., Michael A. Beaven, Ph.D., L. Maximilian Buja, M.D., Harry R. Keiser, M.D.: Histaminase Activity: A Biochemical Marker for Medullary Carcinoma of the Thyroid. The American Journal of Medicine, Vol 53: 723-733, December 1972.
7. Stephen B. Baylin, M.D., Michael A. Beaven, Ph.D., Karl Engelman, M.D., Albert Sjoerdsma, M.D., Ph.D.: Elevated Histaminase Activity in Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. The New England Journal of Medicine, Vol 283, No 23: 1239-1244, December 1970
8. Kenneth L. Becker, Richard H. Snider, Omega L. Silva, Charles F. Moore: Calcitonin Heterogeneity in Lung Cancer and Medullary Thyroid Cancer. Acta Endocrinol. (Copenhagen) 89 (1), 89-99, 1978
9. Margarethe Beiting: Die Struma maligna, Inaugural-Dissertation, 1977

10. Raphael Belanger, Diego Bellabarba, Bernard Benard: Abnormal iodotyrosine deiodinase activity in cold thyroid nodules. Thyroid Research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference Boston, Massachusetts 1975, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1976
11. G. Benker, K. Hackenberg, H.G. Hoff, S. Seeber, J. Ebke, R. Windeck, D. Reinwein: Zytostatische Kombinationsbehandlung metastasierender Schilddrüsenkarzinome mit Doxorubicin und Bleomycin, Deutsche medizinische Wochenschrift 102 (1977), 1908-1913
12. R. Berchtold, P.-A. Gretillat, M. P. König, E. Pedrinis, H. Rösler: Die Bedeutung des sogenannten kalten Knotens in der Kropfchirurgie. Schweiz. med. Wschr. 104: 449-453 (1974)
13. M. Berkhoff, H. Becker, E. Ungeheuer: Benigne und maligne Schilddrüsenerkrankungen: Indikationen zur operativen Behandlung. Diagnostik und Intensivtherapie (1980): 53-56
14. E. G. Black, T. M. D. Gimlette, M. N. Maisey, A. Cassoni, C. L. Harmer, G. D. Oates, R. Hoffenberg: Serum THaroglobulin in THyroid Cancer. The Lancet, August 29, 1981 : 443-445
15. Melvin A. Block, M.D., Charles E. Jackson, M.D., Kenneth A. Greenawald, M.D., Joann B. Yott, R.N., Armen H. Tashjian, Jr, M.D.: Clinical Characterustucs Distinguishing Hereditary from Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. Arch Surg, Vol 115: 142-148, Feb 1980
16. William D. Bloomer: The Thyroid Gland in: Vincent T. De Vita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg: Cancer, Principles & Practice of Oncology. J. B. Lippincott Company Philadelphia Toronto 1982
17. Manfred Blum, M.D., Martin Rothschild, M.D.: Improved Nonoperative Diagnosis of the Solitary "Cold" Thyroid Nodule. JAMA, Jan. 18, 1980, Vol 243, No 3: 242-245
18. W. Böcker: Morphologie der Funktionsstörungen der Schilddrüse. Verh. Dt. Ges. Path. 61 (1977), 162-181
19. W. Börner, R. Eichner, Chr. Reiners, G. Ruppert, R. Schaffhauser, K. Seybold: Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenmalignoms. Therapiewoche 28, 9272-9291 (1981)

20. W. Börner, Chr. Reiners: Struma maligna: Behandlungsergebnisse und Nachsorge. Therapiewoche 32, 1049-1057 (1982)
21. W. Börner, Chr. Reiners: Die Aufgaben des Nuklearmediziners in der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Med. Klinik 75 (1980) 80-87 (Nr 2).
22. D. Borm und B. Fleischer: Der kalte Schilddrüsenknoten. Dtsch. med. Wschr. 102, (1977) 717-721
23. H. Botsch, E. Schulz und B. Lochner: Serum -Thyreoglobulinbestimmung zur Verlaufskontrolle bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten. Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1072-1074
24. A.R. Bradwell: Radioimmuno-detection of Thyroid Tumours. 58 meeting of the American Thyroid Association 1982
25. R. Bubenhofer, Chr. Hedinger: Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung der Jodsalzprophylaxe. Schweiz. med. Wschr. 107, Nr. 21 1977, 733-741
26. H. Bürgi: Neuere Aspekte der Pathophysiologie der Schilddrüse. Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977), 154-161
27. F. Bui, B. Busnardo, M.D. Girelli, M. Cimitan, D. Casara: Thyroid Carcinoma within Hyperfunctioning Nodules: Report of Four Cases. Nuklearmedizin, 18. Int. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Nürnberg 1980, 1007-1010
28. B. Busnardo, M.E. Girelli, F. Bui, G.P. Zanatta, C. Makri: Correlation between fine needle aspiration, ultrasonography, and ¹³¹Cs-Scintigraphy in the study of hypofunctioning thyroid nodules. Nuklearmedizin, 18. Int. Jahrestagung der Ges. für Nuklearmedizin, Nürnberg 1980, 411-414
29. C. Calmettes, M.S. Moukhtar, and G. Milhaud: Plasma Carcinoembryonic Antigen versus Plasma Calcitonin in the Diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid. Cancer Immunol. Immunother. 4, 251-256 (1978)
30. C. Calmettes, M.S. Moukhtar, G. Milhaud: Calcitonine et antigène carcinoembryonnaires: marqueurs tumoraux au cours du cancer médullaire de la thyroïde. La Nouvelle Presse Médicale, 10 décembre 1979 Nr. 48, 3947-3950

31. Mortimer R. Camiel, M.D., Joseph D. Mulé, M.D., Leslie L. Alexander, M.D., David L. Benninghoff, M.D.: Association of Thyroid Carcinoma with Gardner's Syndrome in Siblings. The New England Journal of Medicine Vol 278, No 19, 1056-1058
32. Carlo Capella, Cesare Bordi, Guido Monga, Roberto Buffa: Multiple Endocrine Cell Types in Thyroid Medullary Carcinoma. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 377, 111-128 (1978)
33. Pierre Carayon, Colette Thomas-Morvan, Elias Castanas, Maurice Tubiana: Human Thyroid Cancer: Membrane Thyrotropin Binding and Adenylate Cyclase Activity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol 51, No 4, 1980, 915-920
34. A.D. Care, R.F.L. Bates, H.J. Gitelman: A Possible Role for the Adenyl Cyclase System in Calcitonin Release. J. Endocr. (1970), 48, 1-15
35. J. Aidan Carney, M.D., Ph.D., Glen W. Sizemore, M.D., Alvin B. Hayles, M.D.: C-Cell Disease of the Thyroid Gland in Multiple Endocrine Neoplasia, Type 2b. Cancer 44: 2173-2183, 1979
36. E. Cederquist, J. Palmer, J. Tennvall, M. Akerman: Thallium-201 Scintigraphy in Thyroid Cancer. Nuklearmedizin, 17. Int. Jahrestagung der Ges. für Nuklearmedizin Innsbruck 1979, 473-476
37. B. Choné: Vergleichende hämatologische Verlaufsuntersuchungen nach kumulativer ¹³¹I-Therapie von Schilddrüsenmalignomen. Therapiewoche 30, 3355-3366 (1980)
38. David S. Cooper, Lloyd Axelrod, Leslie J. DeGroot, Austin L. Vockery Jr. Farahe Maloof: Congenital Goiter and the Development of Metastatic Follicular Carcinoma with Evidence for a Leak of Nonhormonal Iodide: Clinical, Pathological, Kinetic, and Biochemical Studies and a Review of the Literature. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol 52, No 2, 1981: 294-306
39. George Crile Jr., M.D.: A Conservative Approach to Treatment of Thyroid Cancer. Postgraduate Medicine Vol 57, No 7, June 1975 111-115

40. I. Ross McDougall, Monika F. Bayer: Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer Using Serum Thyroglobulin Measured by an Immunoradiometric Assay Comparison with J-131 Total Body Scans. J. Nucl Med 21: 741-744, 1980
41. M. Droese: Stellenwert der Zytologie in der Diagnostik der Schilddrüsentumoren. Verh. Dtsch. Ges. Path 61, 283-285 (1977)
42. M. Droese, Alfred Schauer, Dieter Emrich: Punktionszytologie der Schilddrüse. Deutsches Ärzteblatt Heft 26, Juni 1976, 1739-1744
43. Daniel S. Duick M.D.: Solitary Thyroid Nodule. Arizona Medicine June 1980, XXXVII, 6, 404-406
44. Ernest L. Dunn M.D., Ronald H. Nishiyama M.D., Norman W. Thompson M.D.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. Surgery June 1973 Vol 73, No 6: 848-858
45. D.L. Van Dyke, C.E. Jackson, V.R. Babu: Prometaphase chromosomes in cancer families. Clin Res (1981) 37A
46. John F. Dymling, Otto Ljungberg, Carmel J. Hillyard: Whisky: A New Provocative Test for Calcitonin Secretion. Acta Endocrinologica 82 (1976) 500-509
47. R. Eichner, W. Gerhards, K. Baum, Chr. Reiners, W. Börner: Skelettszintigraphische Befunde bei Patienten mit Schilddrüsen-malignom. Der Nuklearmediziner Nr. 3, 3(1980) 287-293
48. K. Emmertsen, H.D. Nielsen, L. Mosekilde, H. Hvid Hansen: Pentagastrin, Calcium and Whisky Stimulated Serum Calsitonin in Medullary Carcinoma of the Thyroid. Acta Radiologica Oncology 19 (1980) Fasc. 2, 85-89
49. G. Engelken, U. Hymmen, P. Schenck, C. Wieland: Strahlentherapie der Struma maligna. Chirurg 47, 435-438 (1976)
50. Ulla Feldt-Rasmussen: Letter to the Editors. Clinical Endocrinology (1980) 13, 303-304
51. G. Fenzi, S. Refetoff, G. Asteris, G. Vassart: Immunilogically Abnormal Thyroglobulin in Thyroid Cancer. Acta Endocrinologica Supplementum 204, Vol 82, 1976, page 63

52. James B. Field, P. Reed Larsen, M. Kotani, T. Kariya, M. Kerins, Gail Bloom: Biochemical heterogeneity and diminished TSH responsiveness in human thyroid carcinoma. In: J. Robbins and L. Braverman: Thyroid Research, Proc. 7th Int. Thyroid Conf. Boston 1975, Excerpta medica (Amsterdam) 551-554
53. D. Filler, K. Schwemmle, H. Feustel: Schwierigkeiten in der intraoperativen Diagnostik und der operativen Taktik bei der Struma maligna. Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 336-338 (1977)
54. H. Finsterer, K. Prechtel, Th. Junginger: Zytologische Differentialdiagnostik maligner Schilddrüsenerkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 57, 338 (1973)
55. A. Fiorillo, R. Migliorati: Early Diagnosis of Occult Medullary Carcinoma of the Thyroid by Immunoreactive Thyrocalcitonin Detection. Acta Paediatr. Scand. 69: 693-694, 1980
56. K. Fransilla, E. Saxen, L. Teppo, O. Bjarnason: Incidence of Different Morphological Types of Thyroid Cancer in the Nordic Countries. Acta path. microbiol. scand. Sect. A, 89: 49-55, 1981
57. G. Galvan, G.B. Pohl, I. Skerbisch: Die Feinnadelpunktion "kalter" Strumaknoten bei 4555 Patienten eines Strumaendemiegebietes. Schweiz. med. Wschr. 106, 1247-1251 (1976)
58. G. Galvan, G.B. Pohl: Feinnadelpunktion und zytologische Auswertung von 2523 kalten Strumaknoten. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2107-2110
59. E. Gensenjäger M.D., Ph.U. Heitz M.D., J.J. Staub M.D., J. Girard M.D.: Thyrotropin Secretion in Carcinoma of the Thyroid. Surgery, Gynecology & Obstetrics, August 1980 Vol 151: 205-208
60. A. Georgii: Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse. Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 191-208 (1977)
61. P. Lo Gerfo, T. Stillman, D. Colacchio, C. Feind: Serum Thyroglobulin and Recurrent Thyroid Cancer. Lancet 1977 I. 881
62. P. Lo Gerfo M.D., T. Colacchio M.D., D. Colacchio, C. Feind M.D.: Thyroglobulin in Benign and Malignant Thyroid Disease. JAMA 241: 923-925, 1979

63. P. Lo Gerfo M.D., T. Colacchio M.D., D. Colacchio, B.S. and C. Feind M.D.: Serum Clearance Rates of Immunologically Reactive Thyroglobulin. *Cancer* 42: 164-166, 1978
64. P. Lo Gerfo M.D., V. Li Volsi M.D., D. Colacchio B.S., C. Feind M.D.: Thyroglobulin Production by Thyroid Cancers. *Journal of Surgical Research* 24, 1-6 (1978)
65. E. Paul Getaz M.B., M.R.C.P., F.R.C.P., Katsutaro Shimaoka M.D., Umo Rao M.D.: Anaplastic Carcinoma of the Thyroid Following External Irradiation. *Cancer* 43: 2248-2253, 1979
66. E, Paul Getaz M.B., M.R.C.P., F.R.C.P., Katsutaro Shimaoka M.D.: Anaplastic Carcinoma of the Thyroid in a Population Irradiated for Hodgkin Disease, 1910-1960. *Journal of Surgical Oncology* 12 181-189 (1979)
67. Ch. Glanzmann, W. Horst: Therapie des metastasierenden Schilddrüsenadenokarzinoms mit ¹³¹-J. *Strahlentherapie* 155 (1979), 223-229
68. Rolf P. Gobien M.D.: Aspiration Biopsy of the Solitary Thyroid Nodule. *Radiologic Clinics of North America* Vol XVII, No. 3, December 1979: 543-554
69. D. Goltzman M.D., J.T. Potts Jr. M.D., E. Chester Ridgway M.D., Farahe Maloof M.D.: Calcitonin as a Tumor Marker. *The New England Journal of Medicine* Vol 290, May 9, 1974 No 19: 1035-1039
70. D. Goltzman, Shao-Nan Huang, Chr. Browne, S. Solomon: Adrenocorticotropin and Calcitonin in Medullary Thyroid Carcinoma: Frequency of Occurrence and Localization in the Same Cell Type by Immunocytochemistry. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 49, No. 3, 1979: 364-369
71. P.R. Gordon M.D., A.G. Huvos M.D., E.W. Strong M.D.: Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. *Cancer* 31: 915-924, 1973
72. D. Gottschild, G. Neumann: Zur Radiojodtherapie des metastasierenden Schilddrüsenkarzinoms. *Dt. Gesundh. Wesen* 34 (1979), Heft 38: 1843-1846
73. R.B. Goudie: Thyroiditis and Thyroid Carcinoma. *Int. Coll. Tum. thy. Gland*, Marseilles 1964: 292-298

74. N.T. Gram: Rasch progrediente Sklerodermie assoziiert mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom. Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 870-871
75. Leslie J. de Groot M.D., John B. Stanbury M.D.: The Thyroid and its Diseases in: Thyroid Neoplasia, Wiley & Sons, New-York, London Sidney, Toronto 1975
76. R. Hall, J. Anderson, G.A. Smart, M. Besser: Fundamentals of Clinical Endocrinology 198-207, Pitman Medical, Third Edition 1981
77. A. Halter: Zum Problem der malignen Rezidivstruma. Schweiz. med. Wschr. 106, 210-217 (1976)
78. S. Hamada, N. Ishikawa, M. Yoshii, R. Morita: Roles of Circulating Carcinoembryonic Antigen and Calcitonin in Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparative Study. Endocrinol Japon. 1976, 23 (6), 505-510
79. J.W. DeHaven M.D., R.S. Sherwin M.D.: The Thyroid Nodule: Approach to Diagnosis and Therapy. Connecticut Medicine, Vol 43, No 12, 1979: 761-767
80. Chr. Hedinger: Klassifizierung der Schilddrüsentumoren. Schweiz. med. Wschr. 105, No. 32: 997-1006, 1975
81. K. deHeer, G. Koch, W. Börner: Chirurgische Taktik beim "kalten Knoten" der Schilddrüse: Indikation und morphologische Diagnostik. Zbl. Chirurgie 104 (1979) 557-563
82. R. Hehrmann: Physiologie und Pathophysiologie des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels Teil 1. Therapiewoche 31, 1478-1491 (1981)
83. R. Hehrmann: Physiologie und Pathophysiologie des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels Teil 2. Therapiewoche 31, 1492-1502 (1981)
84. H.G. Heinze: Die Radiojodtherapie maligner Schilddrüsentumoren. Therapiewoche 30, 6892-6906 (1980)
85. H.G. Heinze: Primäre und sekundäre Diagnostik bei Schilddrüsenkarzinomen. Der Nuklearmediziner Nr. 2,2 (1979) 102-110
86. H.G. Heinze, H.W. Pabst: Struma Maligna: 3-, 5- und 8-Jahres-Ergebnisse bei 259 Fällen. Strahlentherapie 139, 6 (1970): 656-664

87. H.G. Heinze, H. Pichlmaier: Diagnostik und Therapie der Struma maligna. Der Internist 13, 148-158 (1972)
88. H.G. Heinze, E. Schineis: Malignome der Schilddrüse. Strahlentherapie 152 (1976) 114-125 (Nr. 2)
89. H.G. Heinze, P.C. Scriba: Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik. Chirurg 47, 422-428 (1976)
90. Ph. Heitz M.D., H. Moser M.D., J.J. Staub M.D.: Thyroid Cancer. Cancer 37: 2329-2337, 1976
91. J.F. Hennessy, T.K. Gray, C.W. Cooper, D.A. Ontjes: Stimulation of Thyrocalcitonin Secretion by Pentagastrin and Calcium in two Patients with Medullary Carcinoma of the Thyroid. J Clin Endocrinol Metab 36: 200, 1973
92. A.J. vanHerle: Serum thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid carcinoma. Ann. Radiol. 1977, 20 (8), 743-745
93. A.J. vanHerle, R.P. Uller: Elevated Serum Thyroglobulin, A Marker of Metastases in Differentiated Thyroid Carcinomas. The Journal of Clinical Investigation Vol 56, August 1975: 272-277
94. M.W. Hess, Ch. Ruchti, H. Cottier: Immunpathologie der Schilddrüsenkrankheiten. Verh. Dt. Ges. Path. 61, 1977: 182-190
95. T. Higashi M.D., K. Ito M.D., T. Mimura M.D., T. Ohi M.D.: Clinical Evaluation of ⁶⁷Ga Scanning in the Diagnosis of Anaplastic Carcinoma and Malignant Lymphoma of the Thyroid. Radiology 141 491-497, November 1981
96. R.N. Hirabayashi, S. Lindsay: Thyroid Carcinoma and Chronic Thyroiditis of the Hashimoto Type: A Statistical Study of Their Relationship. Int. Coll. Tum. thyr. Gland, Marseilles 1964: 272-291
97. M.F. van den Hove-Vandenbroucke, M. Couvreur-Eppe, M. De Visscher: Defective Thyroglobulin Endocytosis and Hydrolysis in Thyroid Cold Nodules. Europ. J. clin. Invest. 5, 229-234 (1975)
98. J. Hoving, D. Albert Piers, A. Vermey, J.W. Oosterhuis: Carcinoma in Hyperfunctioning Thyroid Nodule in Recurrent Hyperthyroidism. Eur. J. Nucl. Med. (1981) 6: 131-132

99. M. Hüfner, H. Pollman, M. Grussendorf, P. Schenk: Die Bedeutung der Thyreoglobulinbestimmung im Serum bei der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Schweiz. med. Wschr. 110, 5: 159-162 (1980)
100. M. Hüfner, B. Kimmig: Time course studies of plasma thyroglobulin in metastatic differentiated thyroid carcinoma. Acta Endocrinol. 240 (Suppl.) 13 (1981): 13-14
101. M. Hüfner, H. Munzinger, H. Papke, D. Barwich, F. Bahner, P. Schenk, D. Röher: Prinzipien der Hormonsubstitution bei thyrektomierten Schilddrüsenkarzinompatienten. Radiologe 15, 245-250 (1975)
102. M. Hüfner, H. Pollmann, M. Grussendorf, P. Schenk: Die Bedeutung der Thyreoglobulinbestimmung im Serum bei der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Schweiz. med. Wschr. 110, 159-162 (1980)
103. N. Ishikawa, S. Hamada: Association of Medullary Carcinoma of the Thyroid with Carcinoembryonic Antigen. Br. J. Cancer (1976) 34, 111-115
104. Y. Ichikawa, E. Saito, Y. Abe, M. Homma: Presence of TSH Receptor in Thyroid Neoplasms. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 395-398, 1976
105. T. Iwanaga M.D., H. Koyama M.D., S. Uchiyama M.D.: Production of Several Substances by Medullary Carcinoma of the Thyroid. Cancer 41: 1106-1112, 1978
106. A. Jänsch, B. Hast, H.G. Heinze: Die Wertigkeit der Serum-Thyreoglobulinspiegel für die Verlaufskontrolle von Patienten mit differenziertem Schilddrüsen-Karzinom. Nuklearmedizin 1980 980-986
107. A. Jänsch, H.G. Heinze, B. Hast: Serum-Thyreoglobulin: Ein Tumormarker bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Strahlentherapie 157 (1981), 381-392 (Nr. 6)
108. E.B. Kampsen M.D., N. Jager M.D., M.H. Max M.D.: Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid: A Report of Two Cases. Journal of Surgical Oncology 9: 567-578 (1977)
109. E.L. Kaplan M.D., G.W. Sizemore M.D., G.W. Peskin M.D., B.M. Jaffe M.D.: Humoral similarities of carcinoid tumors and medullary carcinomas of the thyroid. Surgery 74, Nr. 1: 21-29 (1973)

110. M.M. Kapur, A.K. Sarda, A. Kumar: The Cold Solitary Thyroid Nodule. Indian Journal of Cancer, Vol 17 (1980) 172-175
111. N. Kasai M.D., A. Tsuya M.D.: Xeroradiography of the Thyroid. Radiology 141: 439-442, November 1981
112. A. Kawaoi, T. Okano, N. Nemoto, T. Shikata: Production of Thyroxine and Triiodothyronine in Nontoxic Thyroid Tumors. Virchows Arch (Pathol, Anat) 1981, 390: 249-257
113. G. Keusch, U. Binswanger, M.A. Dornbacher, J.A. Fischer: Ectopic ACTH Syndrome and Medullary Thyroid Carcinoma. Acta Endocrinol (Copenhagen) 86, 306-316, 1977
114. A. Khairi M.D., R.N. Dexter M.D., N.J. Burzynski D.D.S., C.C. Johnston Jr. M.D.: Mucosal Neuroma, Pheochromocytoma and Medullary Thyroid Carcinoma: Multiple Endocrine Neoplasia Type 3. Medicine 54, No 2, 1975: 89-112
115. E. Klein: Die Schilddrüse, Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten. Springer-Verlag 1978: 167-184
116. E. Klein: Die bösartigen Geschwülste der Schilddrüse in: K. Oberdisse, E. Klein, D. Reinwein: Die Krankheiten der Schilddrüse, Georg Thieme Verlag 1980: 538-589
117. E. Klein, H.G. Heinze, G. Hoffmann, D. Reinwein, C. Schneider Therapie der Schilddrüsermalignome. Dtsch. med. Wschr. 101 1976: 835-839
118. B. Koch, G. Simonis, E.H. Farthmann: Der kalte Strumaknoten im Endemiegebiet. Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1632-1634
119. T. Kodama M.D., M. Fujino M.D., Y. Endo M.D.: Family Study of Serum Carcinoembryonic Antigen in Inherited Medullary Carcinoma of the Thyroid. Cancer 44: 661-664, 1979
120. R. Kokoschka, D. Depisch, R. Roka: Neoplasien der Schilddrüse. Wiener klinische Wschr. Jg. 91, Heft 18, 1979: 599-610
121. J. Kracht: C-Zellen und C-Zellengeschwülste. Verh. Dtsch. Ges. Path. 61: 235-264 (1977)

122. K. Krisch, D. Depisch, R. Jakesz, K. Keminger: Karzinome der Schilddrüse. Eine klinisch-pathologische Studie anhand von 311 Fällen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 61: 265-268 (1977)
123. A. Labhart: Klinik der inneren Sekretion. Springer Verlag 1978 226-233
124. R.D. Leeper, K. Shimaoka: Treatment of Metastatic Thyroid Cancer. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* Vol 9, No 2, 1980: 383-404
125. R.A. DeLellis M.D., H.J. Wolfe M.D., A.H. Rule: Carcinoembryonic Antigen as a Tissue Marker in Medullary Thyroid Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 9, 1978: 1082
126. H. Leonhardt: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. Thieme Verlag 1977: 331-334
127. G. Löffler, P.D. Petrides, L. Weiss, H.A. Harper: Physiologische Chemie. Springer-Verlag 1979
128. U. Löhrs: Die pathologische Anatomie der Struma maligna. *Chirurg* 47, 413-421 (1976)
129. U. Löhrs, W. Permanetter, F. Spelsberg, M. Beitinger: Untersuchung zu Vorkommen und Ausbreitung der verschiedenen Schilddrüsenkarzinom-Formen in einem Struma-Endemiegebiet. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 61: 268-274 (1977)
130. U. Löhrs, W. Permanetter, F. Spelsberg, M. Beitinger: Das Schilddrüsenkarzinom im bayerischen Struma-Endemiegebiet. *Klin. Wschr.* 58, 415-424 (1980)
131. T. Löwhagen M.D., J.-S. Willems M.D., G. Lundell M.D.: Aspiration Biopsy Cytology in Diagnosis of Thyroid Cancer. *World J. Surg.* 5, 61-73, 1981
132. K. Lote M.D., K. Anderson M.D., E. Nordal M.D., I.O. Brennhovd M.D.: Familial Occurence of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 46: 1291-1297, 1980
133. J. Lynn M.S., F.R.C.S., O.I. Gamvros M.D., S. Taylor M.Ch., F.R.C.S.: Medullary Carcinoma of the Thyroid. *World J. Surg.* 5, 27-32, 1981

134. G. Madeddu M.D., M. Langer M.D., G. Dettori M.D., C. Costanza M.D.:
Role of Serum Carcinoembryonic Antigen in Preoperative Diagnosis
of Cancer in Patients with Thyroid Nodules. *Cancer* 45: 2607-2610
1980
135. G. Magdsick, K. Littmann, R. Heckemann, M.W. Strötges:
Die intraoperative Radiojodlokalisationsmessung bei der
Nachoperation und Lymphonodektomie des differenzierten
Schilddrüsenmalignoms. *Der Nuklearmediziner* 4, 3(1980): 327-334
136. R. Maier, G. Wessels, N. Stein, P. Pfannenstiel: Ultraschall-
untersuchung der Schilddrüse unter Einbeziehung von Bildverar-
beitungsverfahren. *Nuklearmedizin*, 18. Int. Jahrestagung
der Ges. für Nuklearmedizin, Nürnberg 1980: 415-421
137. M.N. Maisey M.D., F.R.C.P.: Methods of Investigation in the
Diagnosis and Management of Thyroid Carcinoma. *World J. Surg.*
5, 49-59, 1981
138. E.L. Mazzaferri M.D.: Solitary thyroid nodule: Interstate
Postgraduate Medical Assembly Vol 70, No 1, 1981: 98-116
139. H.R. Maxon M.D., St.R. Thomas Ph.D., E.L. Saenger M.D.,
C.R. Buncher Sc.D., J.G. Kereiades Ph.D.: Ionizing Irradiation
and the Induction of Clinically Significant Disease in the
Human Thyroid Gland. *The American Journal of Medicine* Vol 63
1977: 967-978
140. K.E.W. Melvin M.D., H.H. Miller M.D., A.H. Tashjian Jr. M.D.:
Early Diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland
by Means of Calcitonin Assay. *The New England Journal of Medicine*
Vol 285, No 20, 1971: 1115-1120
141. G. Mendelsohn M.D., St.B. Baylin M.D., J.C. Eggleston M.D.:
Relationship of Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma to
Calcitonin Content of Pheochromocytomas. *Cancer* 45: 498-502, 1980
142. S.A. Metz, L.J. Deftos, D.J. Baylink, R.P. Robertson:
Neuroendocrine Modulation of Calcitonin and Parathyroid Hormone
in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 151-159, 1978

143. H. Meybier, H. Schmidt-Gayk: Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen as Tumor Marker of Medullary Thyroid Carcinoma (noch nicht erschienen)
144. A. Miyauchi, S. Morimoto, T. Onishi: Meal-related Changes in Plasma Calcitonin Levels in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol. Japon.* 1980, 27 (2), 153-156
145. A.M.J. Moers, H. Mulder: Calcitonin Release provoked by Intravenous Pentagastrin in Medullary Carcinoma of Thyroid. *Lancet* 3, 1975 1035
146. E.D. Mukhtar, B.R. Smith, G.A. Pyle, R. Hall, P. Vice: Relation of Thyroid-stimulating Immunoglobulins to Thyroid Function and Effects of Surgery, Radioiodine and Antithyroid Drugs. *Lancet* 1, 713 (1975)
147. H. Mulder, C.A.P.F. Su: Diagnostik des medullären Schilddrüsen-Karzinoms. *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977), 479-482
148. J.T. Neary, Ch. Nakamura, B. Davidson, M. Soodak, A.L. Vickery Jr., F. Maloof: Studies on the Membrane-Associated Nature of Human Thyroid Peroxidase: A Difference in the Solubility of the Enzyme from Benign and Malignant Thyroid Tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46: 791-799, 1978
149. J. Nemec, V. Zeman, V. Nahodil, S. Vana: Metastatic Thyroid Cancer with Severe Hyperthyroidism Mimicking Independent Hyperfunctioning Thyroid Adenoma, Showing Transition to Water-Clear-Tumour. *Endokrinologie* 75, 2 (1980): 197-204
150. J. Nemec, V. Zamrazil, D. Pohunkova, V. Zeman, S. Röhling: Mode of Spread of Thyroid Cancer. *Oncology* 36: 232-235 (1979)
151. J. Nemec, D. Pohunkova, V. Zamrazil, S. Röhling, V. Zeman: Combination of Lymph Node and Lung Metastases in Thyroid Cancer. *Neoplasma* 26, 3, 1979: 341-343
152. J. Nemec, V. Zamrazil, D. Pohunkova, V. Zeman, S. Röhling: Thyroidectomy as a Pathogenic Factor in the Evolution of Thyroid Cancer. *Neoplasma* 27, 5, 1980: 595-599
153. H. Neracher, Chr. Hedinger: Klassifizierung der Schilddrüsen-malignome nach der Nomenklatur der WHO 1974. *Schweiz. med. Wschr.* 105, 1052-1056 (1975)

154. Noltenius: Systematik der Onkologie, Kapitel 15: Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüse, Seite 603-642
155. E. Pacini, A. Pinchera, C. Giani, L. Grasso, F. Doveri, L. Baschieri: Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. J. Endocrinol Invest. 3: 283-292, 1980
156. K.D. Pearson M.D., S.A. Wells M.D., H.R. Keiser M.D.: Familial Medullary Carcinoma of the Thyroid, Adrenal Pheochromocytoma and Parathyroid Hyperplasia. Radiology 107: 249-256, 1973
157. V.R. Vade M.D., W.R. Lawrence M.D., M.H. Max M.D.: Familial Papillary Carcinoma of the Thyroid. Arch Surg 1981, 116: 836-837
158. J. Pirschel, K.H. Hübener: Computertomographische Differentialdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des szintigraphisch kalten Knotens. Fortschr. Röntgenstr. 130, 2 (1979) 175-179
159. E. Ranke, M. Trieloff, E. Wulsch: Intrathyreoidale Ausbreitung maligner Schilddrüsentumoren. Münch. med. Wschr. 115 (1973), Nr. 45: 2016-2020
160. F. Raue, H. Minne, D. Schäfer, R. Ziegler: Die Kalzitoninbestimmung in der Klinik. Münch. med. Wschr. 119 (1977), Nr.7 219-224
161. Chr. Reiners: Spezifische und unspezifische Tumormarker beim Schilddrüsenkarzinom. Tumordiagnostik 2, 199-208 (1981)
162. Chr. Reiners, W. Börner: Zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Schilddrüsenmalignoms. Der Nuklearmediziner Nr. 3, 3 (1980) 193-210
163. Chr. Reiners, R. Eichner, Chr. Eilles, W. Gerhards, W. Börner: Kamera-Funktionsszintigraphie der Kopfspeicheldrüsen nach hochdosierter Radiojodtherapie bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten. Nuklearmedizin, 17. Int. Jahrestagung der Ges. für Nuklearmedizin 1979; 477-481
164. Chr. Reiners, Chr. Eilles, R. Eichner, W. Spiegel, W. Börner: Speicheldrüsenfunktionsszintigraphie zur Verlaufskontrolle bei der Therapie des Schilddrüsen-Karzinoms mit Radiojod. Der Nuklearmediziner, Nr.3, 3 (1980), 281-286

165. D. Reinwein: Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse.
Med. Welt 27: 2315-2319 (1976)
166. D. Reinwein: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenmalignome.
Therapiewoche 27, 4742-4759 (1977)
167. G. Riccabona: Diagnostik und Therapie der Struma maligna.
Therapiewoche 28, 9874-9884 (1978)
168. J. Robbins: Secretory Activity of Thyroid Cancer.
Int. Coll Tum thyr. Gland, Marseilles 1964: 250-271
169. L.J. Roberts, W.C. Hubbard, Z.T. Bloomgarden: Prostaglandins:
Role in the Humoral Manifestations of Medullary Carcinoma of
the Thyroid and Inhibition by Somatostatin. Transactions of the
Association of American Physicians 92, 1979: 286-291
170. H. Rochman, L.J. deGroot, Chr. H.L. Rieger, L.A. Varnavides:
Carcinoembryonic Antigen and Humoral Antibody Response in
Patients with Thyroid Carcinoma. Cancer Research 35, 2689-2692
October 1975
171. H.D. Röher, R.A. Wahl: Der kalte Schilddrüsenknoten.
Dtsch. med. Wschr. 106, Nr. 20: 657-662, 1981
172. B.A. Roos, A.W. Lindall, J. Ells, R. Elde: Increased Plasma
and Tumor Somatostatin-Like Immunoreactivity in Medullary
Carcinoma and Small Cell Lung Cancer. Journal of Clinical
Endocrinology and Metabolism Vol 52, Nr 2, 1981: 187-194
173. E.M. Rosenberg, Th.J. Hahn, D.N. Orth, L.J. Deftos, K. Tanaka:
ACTH-Secreting Medullary Carcinoma of the Thyroid Presenting
as Severe Idiopathic Osteoporosis and Senile Purpura: Report
of an Case and Review of the Literature. Journal of Clinical
Endocrinology and Metabolism Vol 47, No 2, 1978: 255-262
174. K.H. Rudorff: Kontrolluntersuchungen und internistische
Behandlung von Pateinten nach Schilddrüsenoperationen.
Internistische Welt (1980): 49-56
175. M.A. Russell M.D., E.F. Gilbert M.D., W.F. Jäschke M.D.:
Prognostic Features of Thyroid Cancer. Cancer 36: 553-559, 1975

176. H. Saito, S. Saito: Clinical Significance of Plasma Somatostatin Determination in Medullary Carcinoma of Thyroid. *Lancet* 31 1980: 1191-1192
177. A. Samaan, S. Castillo, P.N. Schultz: Serum Calcitonin after Pentagastrin Stimulation in Patients with Bronchogenic and Breast Cancer Compared to that in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 51, No 2, 1980: 237-241
178. R. Sauer: Perkutane Strahlentherapie der Struma maligna. *Nuklearmedizin*, 18. Int. Jahrestagung der Ges. für Nuklearmedizin, Nürnberg 1980: 941-950
179. A. Schauer: Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsentumoren. F.K. Schattauerverlag, Stuttgart, New York 1980
180. W. Scheible M.D., G.R. Leopold M.D., V.L. Woo M.D., B.B. Gosink M.D.: High-Resolution Real-Time Ultrasonography of Thyroid Nodules. *Radiology* 133: 413-417, 1979
181. St.C. Schimpff: Well differentiated thyroid carcinoma: epidemiology, etiology and treatment. *The American Journal of the Medical Sciences* Vol 278, No 2, 1979: 100-114
182. M. Schlumberger, P. Charbord, P. Fragu, J. Lumbroso, C. Parmentier, M. Tubiana: Circulating Thyroglobulin and Thyroid Hormones in Patients with Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma: Relationship to Serum Thyrotropin Levels. *J. Clin. Endocrinol Metab* 51: 513-519, 1980
183. M. Schlunberger, P. Fragu, C. Parmentier, M. Tubiana: Thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma: comparison of its value in patients with or without normal residual tissue. *Acta Endocrinologica* 1981, 98: 215-221
184. A.B. Schneider, B.R. Line, J.M. Goldman, J. Robbins: Sequential Serum Thyroglobulin Determinations, ¹³¹I Scans, and ¹³¹I Uptakes after Triiodothyronine Withdrawal in Patients with Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 1199-1206, 1981

185. A.B. Schneider, St. Pinsky, C. Bekerman, U.Yun Ryo:
Characteristics of 108 Thyroid Cancers Detected by Screening
in a Population with a History of Head and Neck Irradiation.
Cancer 46: 1218-1227, 1980
186. W. Schreml: Derzeitiger Stand der zytostatischen Therapie des
Schilddrüsenkarzinoms. Therapiewoche 27, 75-77 (1977)
187. D.H. Shah, S.R. Dandekar, R.K. Jeevanram, A. Kumar:
Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma:
histological and metastatic classification. Acta Endocrinologica
1981, 98: 222-226
188. K. Shimaoka, K. Sako, M. Friedman, S. Bakshi, U. Rao:
Carcinoma of the Thyroid Gland. International Advances in
Surgical Oncology 3: 111-155 (1980)
189. O.L. Silva, R.H. Snider, Ch.F. Moore, K.L. Becker:
Urine Calcitonin as a Test for Medullary Thyroid Cancer.
Ann. Surg 1979, Vol 189, No 3: 269-274
190. St.G. Silverberg, R.V.P. Hutter, F.W. Foote Jr.: Fatal Carcinoma
of the Thyroid: Histology, Metastases, and Causes of Death.
Cancer 25 (4), 1970: 792-801
191. J.C. Sisson, M.D. Gross, J.E. Frietas, C.E. Jackson, B.G. England:
Combining Provocative Agents of Calcitonin to Detect Medullary
Carcinoma of the Thyroid. Henry Ford Hosp Med j Vol 29, No 2
1981: 75-80
192. G.W. Sizemore: Stimulation Tests for Diagnosis of Medullary
Thyroid Carcinoma. Mayo Clinic Proceedings Vol 50, 1975: 53-56
193. F. Spelsberg, B. Günther, G. Heberer: Präoperative Aspekte
und chirurgische Behandlung der Struma maligna. Chirurg 47,
429-434 (1976)
194. J.R. Starling, C. Harris, D.K. Grammer: Diagnosis of Occult
Familial Medullary Carcinoma of the Thyroid Using Pentagastrin.
Arch Surg 113: 241-243, 1978

195. F. Sundler, J. alumets, R. Hakanson, L. Björklund, O. Ljungberg:
Somatostatin-Immunoreactive Cells in Medullary Carcinoma of the
Thyroid. *Am J Pathol* 88: 381-386, 1977
196. I. Szilvasi, S. Csobály, A. Szebeni, L. Bartha, Gy. Csákány:
Kombination nichtinvasiver Darstellungsmöglichkeiten in der
Diagnostik von Schilddrüsenknoten. *Nuklearmedizin*, 18. Int.
Jahrestagung der Ges. für Nuklearmedizin, Nürnberg 1980:406-410
197. T.G. Tadros, M.n. Maisey, S.C. Ng Tang Fui, P.C. Turner:
The iodine concentration in benign and malignant thyroid nodules
measured by X-ray fluorescence. *British Journal of Radiology*
54, 626-629, 1981
198. H. Takahashi, N.-S. Jiang, C.A. Gorman, Ch.Y. Lee: Thyrotropin
Receptors in Normal and Pathological Human Thyroid Tissues.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 47, 1978: 870-876
199. S.C. Ng Tang Fui, R. Hoffenberg, M.N. Maisey: Serum thyroglobulin
concentrations and whole-body radioiodine scan in follow-up
of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation.
British Medical Journal, 1979, 2, 298-300
200. M. Telenius-Berg, S. Almquist, B. Berg: Screening for medullary
carcinoma of the thyroid in families with Sipple's syndrome:
evaluation of new stimulaion tests. *European Journal of Clinical
Investigation* (1977), 7, 7-16
201. C.G. Thomas Jr. Ch. Hill: Hormonal Dependency of Thyroid Cancer.
Int. Coll. Tum. thyr. Gland, Marseilles 1964: 229-247
202. C. Thomas-Morvan: Effect of TSH on cAMP and cGMP Levels in
Thyroid Cancers, Adenomas and Normal Human Thyroid Tissue
Acta Endocrinologica 87 (1978) 106-113
203. N. Tonami, H. Bunko, T. Michigishi, A. Kuwajima, K. Hisada:
Clinical Application of ²⁰¹Tl Scintigraphy in Patients with
Cold Thyroid Nodules. *Clinical Nuclear Medicine*, 1978, Vol 3, 6
217-221
204. G. Torrigiani, D. Doniach, I.M. Roitt: Serum Thyroglobulin Levels
in Healthy Subjects and in Patients with Thyroid Disease.
J Clin Endocrinol 29: 305-314, 1969

205. M. Uehlinger: Primärer Hyperparathyreoidismus und papilläres Schilddrüsenkarzinom. Schweiz. med. Wschr. 105, 1547-1552 (1972)
206. E. Ungeheuer, M. Berkhoff, H. Becker: Die chirurgische Therapie benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. Therapiewoche 30, 6884-6891 (1980)
207. L.J. Valenta: Thyroid Peroxidase, Thyroglobulin, cAMP and DNA in Human Thyroid. J Clin Endocrinol Metab 43: 466-469. 1976
208. N.M. Vora, G.A. Williams, G.K. Hargis, E. Nelson Bowser: Comparative Effect of Calcium and of the Adrenergic System on Calcitonin Secretion in Man. J Clin Endocrinol Metab 46: 567-571, 1978
209. H. Wacha, E. Ungeheuer, H. Berner: Zur Prognose der Struma maligna. Med. Klin. 73 (1978), 621-625 (Nr. 17)
210. R. Wahl, J. Nievergelt, H.D. Röher, B. Oellers: Radikale Thyreoidektomie wegen maligner Schilddrüsentumoren. Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 13-20
211. R.Ä. Wahl, H. Schmidt-Gayk, H. Cordes, H. Meybier, C. Tschahargane: Früherkennung des C-Zell-Karzinoms durch Familienscreening. Dtsch. med. Wschr. 106, Nr. 42: 1377-1380, 1981
212. H.M. Wahl, H. Schmidt-Gayk, R. Wahl, D. Cordes, H.J. Limbach: Serum Calcitonin in Medullary Thyroid Carcinoma: Circadian Variation and Response to Pentagastrin. Tumor Diagnostik 2, 85-88 (1980)
213. S.A. Wells Jr., C.W. Cooper, D.A. Ontjes: Stimulation of Thyrocalcitonin Secretion by Ethanol in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma - An Effect Apparently Not Mediated by Gastrin. Metabolism, Vol 24, No. 11, 1975: 1215-1219
214. S.A. Wells Jr., D.E. Haagensen Jr., W. Martson Linehan: The Detection of Elevated Plasma Levels of Carcinoembryonic Antigen in Patients with Suspected or Established Medullary Thyroid Carcinoma. Cancer 42: 1498-1503, 1978

215. J.-S. Willems, T. Löwhagen: The Role of Fine-needle Aspiration Cytology in the Management of Thyroid Disease. Clin Endocrinol Metab 10 (2), 267-273, 1981
216. E.D. Willems, I. Doniach, O. Bjarnasen, W. Michie: Thyroid Cancer in an Iodide Rich Area. Cancer 39: 215-222, 1977
217. H.J. Wolfe, R.A. DeLellis: Familial Medullary Thyroid Carcinoma and C-Cell Hyperplasia. Clin Endocrinol Metab 10 (2): 351-365, 1981
218. H.J. Wolfe, K.E.W. Melvin, S.J. Cervi-Skinner: C-Cell Hyperplasia Preceding Medullary Thyroid Carcinoma. The New England Journal of Medicine Vol 289, No 9, 1973: 437-441
219. R. Ziegler: Klinik des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Therapiewoche 27, 34-42 (1977)
220. R. Ziegler, F. Raue: Die Struma maligna. Schwerpunkt Medizin 4, Suppl. 1981: 22-27

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Mann
meinen besonderen Dank aussprechen für die freundliche
Überlassung des Dissertationsthemas und für die liebenswürdige
Anleitung und Unterstützung, die mir bei der Anfertigung dieser
Arbeit zugute kamen.

Lebenslauf

27.07.1958 in Arad/Rumänien geboren
1965 - 1969 Besuch der deutschsprachigen Volksschule in Arad
1969 - 1972 Besuch des musischen Gymnasiums in Arad
1972 - 1978 Besuch des sozialwissenschaftlichen Gymnasiums
 Seligenthal in Landshut
1978 Abitur
 Beginn des Studiums der Medizin an der
 Ludwig-Maximilians-Universität in München
1980 Physikum
1981 1. medizinisches Examen
1983 2. medizinisches Examen
1983/84 Praktisches Jahr
31.10.84 3. medizinisches Examen

